

新型交联剂合成玉米淀粉微球的工艺及应用研究

摘 要

本论文分两个步骤制备了可降解淀粉微球 (DSM_s)。首先以丁二酸酐、环氧氯丙烷 (EPIC) 为原料, 以对氢氧化钠为催化剂, 在丙酮存在的条件下合成了丁二酸二环氧丙醇酯 (BDEE); 其次, 以合成的丁二酸二环氧丙醇酯 (BDEE) 为交联剂, 以可溶性淀粉为原料, 采用反相乳液交联的工艺, 合成了可降解淀粉微球 (DSM_s), 并优选出了制备反应的最佳条件。丁二酸二环氧丙醇酯 (BDEE) 的合成: 环氧氯丙烷与丁二酸酐的摩尔比为 2.3:1, pH 值为 9, 反应温度为 80°C , 反应时间为 2h。可降解淀粉微球 (DSM_s) 制备: 可溶性淀粉与 BDEE 的摩尔比为 1:1.6, 反应温度为 60°C , 反应时间为 2h。w(淀粉)=10% 的淀粉溶液, 40% 的 NaOH 溶液, 调节 pH 8.0 以上, 80°C 水浴糊化 30min。量取 80mL 环己烷、20mL 三氯甲烷混合配成 100 mL 油相, 称取适量 Span60 放入 250mL, 40°C 下磁力搅拌, 加入丁二酸二环氧丙醇酯 (干淀粉质量的 1.5%)。

通过现代分析测试手段—傅立叶变换红外光谱仪、元素分析仪和熔点测试仪对 BDEE 进行了结构表征和性能测试, 分析检测结果表明, 已经成功地合成了交联剂。

利用扫描电镜、红外光谱仪、X 射线衍射仪和综合热分析仪对 DSM_s 进行结构表征, 在此基础上, 依据有关国标规定, 以亚甲基蓝为模型药物, 以 0.1mol/L 盐酸模拟人体胃环境, pH=7.4 磷酸缓冲液模拟肠环境, 生理盐水模拟体液环境, 研究淀粉微球的载药、释药性能。结果表明: 所制得的玉米淀粉微球载药量可达 18%, 对药物的包封率可达 90%, 有效释药量达到所载药量的 70~80 %, 有效释药时间为 12h, 具有良好的载药、释药性能。

关键词: 可降解淀粉微球, 丁二酸二环氧丙醇酯 (BDEE), 反相乳液, 缓释性, 亚甲基蓝

STUDY ON THE PREPARATION OF CORNSTARCH MICRO—SPHERE USING A NOVEL CROSSLINKING AGENT AND IT'APPLICATION

ABSTRACT

This paper discussed the preparation of degradable starch microspheres (DSM_S). The preparation of DSMS could be divided into two steps. Firstly, diepoxy propyl succinate(DEPS) was prepared by the reaction of butane diacid and epichlorohydrin under catalysis of sodium hydroxide and function of a little of water. Secondly, by the reaction of soluble starch and DEPS as a crosslinking agent by the way of reversed-phase emulsion polymerization, DSM_S was prepared, and the preparation conditions were discussed. As for the preparation of DEPS, the test indicated the optimum conditions were : mol ratio of epichlorohydrin and butane diacid=2.3:1, pH value=9, the reaction temperature 80°C, the reaction time 2h. With regard to the preparation of DSM_S, the optimum conditions were : mol ratio of soluble starch and DEPS =1:1.6, pH value=8, the reaction temperature 60°C, the reaction time 2h.

Under the favor of modern measuring techniques including FT-IR, element analysis instruments and melting point tester, we studied the chemical structures and properties of DEPS, and the results showed the crosslinking agent already was successfully prepared.

By scanning electron microscope, x-ray diffractometer and integrated thermal analyzer, we also studied the chemical structures of DSMS, and the results showed, the process of reversed-phase emulsion polymerization was simple , reaction time was short, reaction

conditions was warm, reaction factors were easier to control, and the reaction had better reproducibility.

According to national standard, methylene blue (MB) as model drug, drug loading and drug releasing of DSMS were investigated. We simulated human stomach environment by 0.1mol/L hydrochloric acid, intestine environment by pH=7.4 phosphate buffer, and body fluid environment by normal saline. The result showed: the quantity of loading drug of DSMS reached 18%, the encapsulation efficiency to drug 90%, effective release amount 70~80 %, effective release time 12h. In conclusion, DSM_s had fine performances in loading drug and releasing drug.

KEY WORDS: degradable starch microspheres (DSM_s), butane diacid di-epoxy propyl ester, eversed-phase emulsion polymerization, methylene blue (MB), slow release

原创性声明

本人郑重声明：所呈交的学位论文，是本人在导师的指导下，独立进行研究所取得的成果。除文中已经注明引用的内容外，本论文不包含任何其他个人或集体已经发表或撰写过的科研成果。对本文的研究做出重要贡献的个人和集体，均已在文中以明确方式标明。本人完全意识到本声明的法律责任由本人承担。

论文作者签名： 刘志刚 日期： 2009 年 5 月

关于学位论文使用授权的声明

本人完全了解陕西科技大学有关保留、使用学位论文的规定，同意学校保留或向国家有关部门或机构送交论文的复印件和电子版，允许论文被查阅和借阅；本人授权陕西科技大学可以将本学位论文的全部或部分内容编入有关数据库进行检索，可以采用影印、缩印或其他复制手段保存论文和汇编本学位论文。

（保密论文在解密后应遵守此规定）

论文作者签名： 刘志刚 导师签名： 杨建明 日期： 2009 年 5 月

1 引言

1.1 课题的提出背景

近二十年来, 药物传输系统(drug delivery system,DDS)一直是药剂学家们的热门研究课题。主要包括微球(microsphere,MP), 微囊(microcapsule)、纳米球(nanophere,NS,或纳米粒 nanoparticle,NP), 脂质体(liposome)、药质体(pharmacosome)等。自 1967 年 VanWezel 成功将小的球形颗粒作为细胞生长的三维支架以来, 有关微球的研究就受到了越来越多的关注^[1]。

1.1.1 合成微球的材料

迄今人们合成微球使用的材料已有数十种, 它们从降解性上可以分为两类, 即可生物降解材料和不可生物降解材料。

a 可生物降解微球^[1]

可生物降解的材料以合成的可生物降解聚合物体系和天然的大分子体系为主, 前者如聚氰基丙烯酸烷基酯、聚乳酸-聚乙醇酸共聚物等, 它们在体内通过碳链的水解作用而降解, 降解产物对人体基本无毒性;后者如天然的蛋白、明胶、淀粉等。由于这些聚合物具有能被人体重新吸收的功能, 与不可降解的聚合物控释体系相比, 他们具有以下三个优点

1)控释速率对药物性质的依赖性较小。控释速率主要由载体的降解速率控制, 从而使得对药物包覆量和几何形状等参数的选择范围更广。

2)释放速率更为稳定。在扩散控释体系中, 释放速率一般都会随时间而递减。如果使用可降解材料作载体, 随着材料的降解, 药物的渗透率加快, 可抵消扩散速率的降低。在理想的情况下, 释放速率可维持恒定。

3)更适合不稳定药物的释放要求。在不降解释放体系中, 药物的释放是水扩散至内部-药物溶解-溶剂扩散这一过程来实现的;而在可降解体系中, 由于载体的可降解性, 药物释放无需通过这一较长的通路来实现, 使得药物微粒在溶剂中逗留的时间较短, 一些不稳定药物(如多肽和蛋白质药物)不致出现分解或集聚的现象。

b 不可生物降解微球^[2]

不可生物降解的微球有:乙基纤维素、聚酰胺、聚苯乙烯等。不可生物降解材料给药后会带来一系列的问题, 早期应用的硅橡胶及聚乙烯, 因其非生物降解, 虽可做成微球, 但仅能用于植入, 且在发挥疗效以后要用手术取出, 遗留物可能有毒

1.1.2 微球的合成方法

制备聚合物微球的方法主要有以下两种:单体聚合法、聚合物分散法。

a 单体聚合法^[3]

乳化聚合是一种经典的、常用的高分子合成方法。系将两种互不相溶的溶剂在表面活性剂的作用下形成乳液或者微乳液,在乳滴或微乳滴中单体经成核、聚结、团聚、固化后得到微球。例如正相乳液聚合、反相乳液聚合、微乳液聚合等。

b 聚合物分散法

脂肪族聚酯类聚合物,如聚乳酸(PLA)、聚乙交酯(PLG)、聚乙交酯丙交酯共聚物(PLGA)、聚己内酯(PCL)等,还有一些天然高分子,如白蛋白、壳聚糖、海藻酸盐、淀粉等通常采用聚合物分散法^[4]。

1.1.3 微球的应用

近几年,随着微球载体材料的不断增加,微球的应用范围也在不断扩大,已广泛的应用于细胞学、免疫学、微生物学、分子生物学以及在临床诊断与治疗等众多领域^[5]

a 微球在生物医药工业中的应用

1)靶向给药理念的提出。口服药物要经过口腔、食管、胃、肠、肝五个脏器才能进入全身循环。胃肠酸碱度、消化酶、排空时间、肠蠕动功能等都可影响药物的吸收速度和程度;肝脏是机体的重要解毒器,许多药物在肝脏中被代谢转化成代谢产物,使进入全身循环的吸收百分率大为下降,这种作用称为“首关消除”。药物通过种种途径进入全身循环后,在组织器官的分布过程中又受到组织的亲和力、脏器的血流量、药物与血浆蛋白的结合力、屏障现象等多种因素的影响。这些作用使得药物不能够安全有效地到达患病器官,降低了药物作用的针对性,增加了患者的负担;另一方面,分布在正常组织器官的药物对人体也造成损害,引起多种不良反应。

靶向给药系统(简称TDDS)是一种安全高效的药物传输途径和技术,它是促进药物临床应用的关键。它要求采用最有效的方法和途径使药物进入并作用到身体的各个靶向点。诞生于20世纪70年代的靶向制剂技术正是这一理念的具体体现。靶向制剂主要是一种载体制剂,这种载体多采用超微粒子。在外在定位作用和生物体内的生理作用下,微粒分散体系能够有选择的聚集于肝、脾、淋巴等部位,因此微粒载体不仅能保护药物免遭破坏,而且能将所载药品集中传输到特定部位再释放从而发挥疗效,使药物在靶区浓度超出传统制剂的数倍至数百倍,治疗效果明显提高。同时由于药物的正常组织分布量较传统制

剂显著减少,药物的毒副作用和不良反应会明显减轻,达到高效低毒的治疗效果。因此,具有靶向功能的载体的研发工作日益成为该领域的热点^[6]。

2) 药物载体概念的提出。药物载体是药剂辅料中比重最大、历史最为悠久的一个分支,也是近年来发展最快、专业化研究最深的一个领域。一方面,高浓度、高纯度的药剂往往对生物体的器官造成损害,这就需要附加物质对其稀释,缓解其药性和毒性;另一方面,受人体单次所需摄入药物量的限制,高浓度的药剂大多不能够定量的服用。一些剂量很小的药物,如阿托品、地高辛、维生素 B1 等,一次用量只有零点几毫克至几十毫克,如果不用溶剂、稀释剂等,根本无法制成剂型和制剂,也就根本无法用于临床治疗。早在商代,我国人民已经开始已水为载液,将药物溶于水制成汤剂,这可谓是药物载体的雏形。至东汉,据张仲景《伤寒论》和《金匱要略》记载,人们已经学会用动物胶、炼蜜、淀粉糊等为载体,制备出栓、洗、软膏、糖浆、丸等各种剂型。彼时的药物载体,其功能也不局限于溶解和分散,它可以改变药物的物理性质(如软膏、丸剂),改善药物的口味(如糖)等,从而更适合于人们的服用。

随着近代医学的发展,人们对于自身的生理系统有了全面的认识,对于药物在体内的代谢过程和药理作用也有了较深的了解。药物载体这项传统的工艺被赋予全新的意义。研究发现有些药物在胃中易被酶类或酸性介质所破坏(如育留素、细胞色素 C 等),有些药物对人体器官(尤其是胃、肠)刺激性较大。这就要求新一代的载体必须具有保护功能和缓释功能。以此为中心,自 20 世纪 60 年代起,相关工作者对药物载体的原料选择、合成工艺和应用性能进行了大量的研究^[7]。

从 20 世纪 60 年代至今,对于药物载体基质的研究,经历了从天然高分子到合成高分子,再到天然高分子的曲折发展过程。

脂质体的基本单元是由磷脂和胆固醇组成的双分子结构,其内层亲水相可以包封水溶性药物,外层双层膜可以包封脂溶性药物,并且与天然生物膜的生物相容性较好,因此自 1965 年问世以来受到人们的普遍关注。至 80 年代中期,美国已成立了数家脂质体的研发公司,如 Liposome、LTI、Medicontrol、Adgus 等,开发出专利产品如脱水脂质体、阿霉素脂质体等;产品的种类包括单室脂质体、多室脂质体、大多孔脂质体、多相脂质体等。然而脂质体作为载体存在诸多缺陷,如:形状大小不均匀、包封的有效体积小、包封药物容易泄漏等,严重阻碍了它的进一步推广应用^[8]。

蛋白质微球也是早期研发的一种药物载体,它含有羧基、氨基等可解离基团,具有两性电离的性质,具有一定的等电点 pI 。同一蛋白质在不同的 pH 溶液

中, 依据其解离情况的不同可带有不同的电荷, 因此蛋白质可与不同性质的药物通过各种不同的力发生特异性结合。Gallo 等系统研究了制备过程中聚合方式、聚合条件等工艺参数对白蛋白微球粒径分布的影响^[5]; Tomlison 和 Burger 用色甘酸钠作了不同浓度的白蛋白的包埋率试验, 结果表明伴随着微球的吸附量的提高, 其缓释性能下降很快^[9]。蛋白质微球的制备主要有加热固化法和交联固化法。前者的制备温度相当高 (100~180℃), 一些热敏感性药物 (如阿霉素) 会大量分解; 后者多以乙醛、丁二醛等为交联剂, 具有一定的副作用, 带有胺基的药物 (如甲氨蝶呤等) 可与交联剂发生作用而失去药效。这些迫使人们寻求更加理想的药物载体基质^[10]。

明胶是氨基酸与肽交联形成的直链聚合物, 具有良好的生物相容性和生物降解性, 适合于作为药物载体用于人体。我国明胶产量丰富, 因而该领域的研究起步较早。早期的工艺是将药物包在明胶胶囊中, 这样可以延长所包药品的保存期限 (如维生素易氧化, 在明胶胶囊中可存放数年), 改善药物的服用方式 (如鱼肝油包埋后可以方便的口服)。然而明胶在胃内崩解时间很短 (5~9min), 所载药物很快放出, 缓释效果不明显^[11]。近年来人们研究将明胶制成微球, 邓嵘和陈济民等制备出莪术油明胶微球, 研究其应用性能^[12]; 钟延强和任常顺等采用乳化冷冻法制备氟比洛芬明胶微球并考察其体外释药性能, 表明该微球体个释药符合 Higuchi 方程, 具有明显的缓释作用^[13]。然而明胶呈酸性, 容易与一些药物起反应, 降低药效; 药用明胶的价格在 3000\$/t 以上, 成本较高。

随着高分子合成工艺的改进和发展, 尤其是分散聚合、乳液聚合、微乳液聚合等工艺的日趋成熟, 人们可以根据需要选取单体, 制备具有特定的分子量分布、特定官能团、特定结构和功能的高分子微球。相对而言, 以天然高分子为基础的改性工作, 要受到原材料的诸多限制。因此, 合成高分子微球很快成为药物载体领域的研发热点。Kun K A 和 Kunin R M 以苯乙烯、二乙烯苯为单体, 以甲苯为致孔剂制备出多孔聚合物微球, 这是吸附性微球的前驱性工作^[14]; 顾尧、李春生等以马来酸系聚醚多元醇为分散剂, 以水-乙醇为分散介质, 采用分散聚合制备出单分散性的聚苯乙烯微球^[15]; 冯小兵、李己明等采用乳液聚合制备出苯乙烯-丙烯酸-二甲基烯酸乙二醇酯三元共聚微球, 该微球表面分布有羧基官能团^[16]; 宋吉照和顾利霞阐述了核-壳乳液聚合的机理、影响因素, 对其发展作出展望, 指出通过该工艺有望得到具有特殊功能 (如导电、导磁、温度敏感性等) 的复合材料^[17]; 李雄伟、严昌宏等通过接枝共聚制备出 N-异丙基丙烯酰胺-聚烯丙胺盐酸盐微球, 吸附阿霉素, 考察其温控释药

性能^[18]。总体而言,前期工作多集中于合成单体的选择,合成工艺的改进,主要目标在于得到具有特征官能团、分散性单一的微球。随着研究的深入,人们将重心转移到产品微球的生物降解性能和载药、释药性能的研究。新型具有降解性能的高分子微球不断开发出来,如:聚烷基氰基丙烯酸酯、乳酸/乙醇酸共聚物、聚正酯、聚内酯、聚酐等。这些产品的降解性能较前期产品有了一定的改进,然而它们的生物相容性、组织相容性等距离人体上大量使用还有相当大的差距^[19]。

鉴于此,人们再度将工作重心转移到天然高分子的改性研究。两种天然产物进入人们的视野:壳聚糖和淀粉。壳聚糖是自然界第二大丰富的生物聚合物,是优良的功能型保健食品;淀粉与壳聚糖同属于多聚葡萄糖,分子结构相似,在我国有着广阔的原料来源。这两种天然产物早期没有作为主要的药物载体原材料,主要是因为它们的水溶性差,不便于反应成球。伊承慧、侯春林等以水溶性的羟甲基壳聚糖为缓释辅料,以环丙沙星为模型药物制备微球,并考察其体外释药性能^[20];李国锋、陈建海等将美沙拉秦封装入壳聚糖胶囊,胶囊外以邻苯二甲酸羟丙基纤维素包裹,考察其体外释药性能^[21]。两者均表明载体具有一定的降解和缓释性能。

淀粉微球成本低、贮存稳定、无毒、不会引起免疫反应,其本身具有微孔结构,易吸附药物;在生物体内具有一定的可变形性,能够根据血管丛的微环境来改变自己的形状;经酶降解时,微球的骨架崩解前其载药能力可保持相当长时间,因而可有效延长所载药物的释放时间,提高药物的疗效^[22]。其综合性能优于早期的合成高分子材料和脂质体、蛋白质等天然产物。瑞典 Artstrsson 等以丙烯酸缩水甘油酯为衍生化剂与羟乙基淀粉反应,首次制备出淀粉微球^[23];Laakso.T 等人用丙烯酸酐氯使淀粉酯化为淀粉丙烯酸酯,然后利用丙烯酸的双键聚合反应,合成淀粉微球^[24];胡新等以可溶性淀粉为原料,表氯醇为交联剂制备出淀粉微球并探讨了主要影响因素^[25];张黎等以色甘酸钠为模型药物,制成含药的淀粉微球,对小鼠鼻粘膜给药,研究表明淀粉微球具有显著的缓释性能,且小鼠无不良反应^[26]。此外,微球还广泛应用于食品、染料和颜料、纺织染整、农药、日用化学品、高分子材料助剂、纸制品、涂料等领域。对于加工或使用条件下易降解、变质、损失的物质,如食品中的维生素、矿物质;对酸、碱、紫外线敏感的发色剂等,可通过包埋入微球,避免外界环境对它的破坏。对于需要较长时间发挥作用的物质,如食品、日用品中的香精,农药中的杀虫剂、除草剂,医学上的杀菌剂、药物等,将其吸附或贮存在微球内,使用过程中逐渐放出,可达到良好的效果。在高分子材料的制备过程中,

可将一些组分包埋入微球，使其稳定的存在于体系内；需要其发生作用时，通过控制外部条件促使微球释放这些组分，引发体系的反应，这也是单组分涂料提高干燥速度的发展方向。

1.2 淀粉及淀粉微球

1.2.1 淀粉

a 淀粉的分子结构

淀粉是由葡萄糖组成的多糖高分子化合物，有直链状和支叉状两种分子。前者是以脱水葡萄糖单元经 α -1,4 糖苷链连接；后者支叉位置是以 α -1,6 糖苷链连接，其余位置是以 α -1-4 糖甙键连接，如图 1-1、图 1-2 所示。

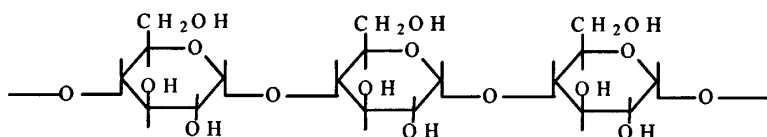


图 1-1 直链淀粉分子结构

Fig 1-1 molecular structure of amylose

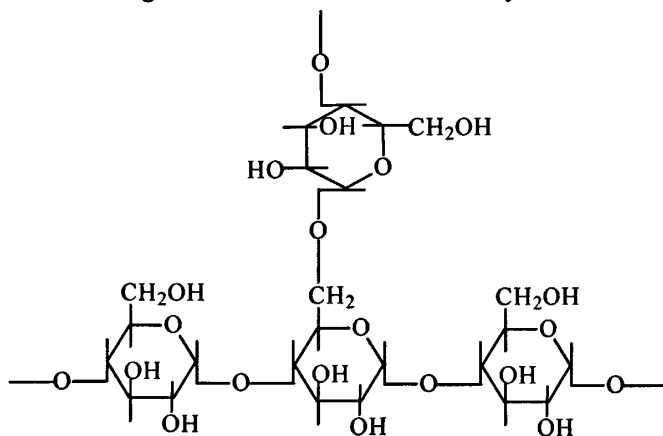


图 1-2 支链淀粉分子结构

Fig 1-2 molecular structure of amylopectin

淀粉的生物合成过程不同，淀粉颗粒中支链淀粉和直链淀粉的含量也不同，但大部分淀粉颗粒是由 30%左右的直链淀粉和 70%左右的支链淀粉组成的，其中直链淀粉的平均聚合度为 800~3000，支链淀粉的平均聚合度在 100 万以上。具体大小依不同淀粉品种不同。如表 1-1 所示。

表 1-1 天然淀粉的直链和支链含量及聚合度

Tab1-1 The content and DP of amylase and amylopectin of starches

含量及聚合度 (DP)	玉米淀粉	马铃薯淀粉	小麦淀粉	木薯淀粉	蜡质玉米淀粉
含量, %干基	28	21	28	17	—
直链淀粉 平均 DP	930	4900	1300	2600	—
平均 DP 质量	2400	6400	—	6700	—
表观 DP 分布	400~15000	84~22000	250~1300	580~2200	—
含量, %干基	72	79	72	83	99
支链淀粉 聚合度	0.3~2	0.3~3	0.3~3	0.3~3	0.3~3
DP $\times 10^6$					

b 淀粉的颗粒结构

天然淀粉以白色固体颗粒存在, 密度 1.5 g/cm^3 , 不溶于冷水, 含有直链部分和支链部分。不同植物的淀粉具有不同的颗粒特征和分子链分布, 如图 1-3, 表 1-2 所示:

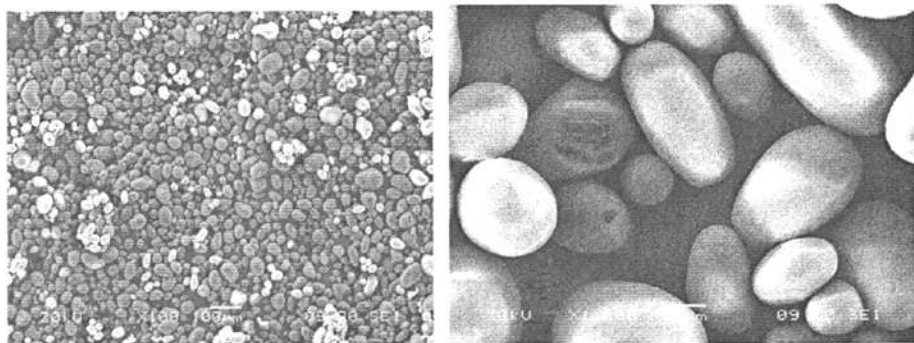


图 1-3 天然淀粉的扫描电镜图

Fig 1-3 SEM photographs of starch

在淀粉颗粒中, 直链部分与支链部分是按照辐射式排列的, 通常是支链淀粉分子的线性片段与支链淀粉分子平行排列在一起, 在邻近的片段之间会产生氢键, 形成微晶区, 因此能形成完整颗粒和呈现双折射性能。这可用装有正交尼科尔棱镜的显微镜检验淀粉颗粒时出现偏光十字得到证实。由支链淀粉构成的糯性玉米淀粉和普通玉米淀粉中发现的那些情况十分相似, 推测支链淀粉可能是颗粒的主要成分。

表 1-2 天然淀粉的颗粒性质

Tab1-2 The character of starch granule

主要性质	玉米淀粉	马铃薯淀粉	小麦淀粉	木薯淀粉	蜡质玉米淀粉
颗粒形状	圆形、多边形	球形、椭圆形	圆形、扁豆形	圆形、截头圆形	圆形、多边形
直径范围(μm)	2~30	5~100	0.5~45	4~35	2~30
直径均值(μm)	10	23	8	15	10
比表面积(m^2/kg)	300	110	500	200	300
密度(g/cm^3)	1.5	1.5	1.5	1.5	1.5
颗粒数目($10^6/\text{g}$)	1300	100	2600	500	1300

人们对支链淀粉结构的认识有一个循序渐进的过程,支链淀粉的结构由三个葡萄糖链 A、B 和 C 组成, A 链是指没有分支的葡聚糖链, B 链指支链淀粉中具有一个或多个分支的葡聚糖链, C 链是指包含支链淀粉分子唯一一个还原性末端分子的葡聚糖链。分析结果表明 A 链稍短一些, B 链更长一些, B 链可细分为 B1-B4, 其中 B4 为最长的链^[27]。在认识支链结构的过程中, S 链的发现具有重要意义。所谓 S 链是指聚合度在 6~12 的片段葡聚糖链。Hizukuri 等认为 S 链在淀粉形成晶型的过程当中起到了重要的作用^[28]。Ong 等人则认为目前还缺乏证据来评价 S 链在淀粉形成晶型过程中的影响^[29]。到目前为止, 最先被 Robin^[30]和 French^[31]等学者提出的支链淀粉的簇状结构的观点得到了广泛的承认。

淀粉颗粒含有结晶区和无定形区。支链淀粉中较短的链组成双螺旋结构, 其中的一部分形成了微晶区。剩余的螺旋结构和微晶区共同组成了淀粉颗粒的半晶区, 颗粒的其余部分称之为无定形区。淀粉颗粒的无定形区是由直链淀粉和支链淀粉中的长链组成的。淀粉颗粒中存在着半晶区和无定形区的交替层。Van der Burgt 等通过甲基淀粉区分了半晶区与无定形区^[32-34]; Richardson 则研究了在溶液和悬浮液中制备的羟丙基淀粉的结晶区与无定形区^[35]。

c 淀粉的物理化学性质

淀粉分子具有众多羟基, 亲水性很强, 但淀粉颗粒却不溶于冷水, 这是由于羟基间形成氢键或通过水间接形成氢键。尽管氢键力很弱, 但足以阻止淀粉在冷水中溶解。而且淀粉颗粒也不溶于一般有机溶剂, 仅能溶于二甲基亚砷和

二甲基甲酰胺等少量有机溶剂。直链淀粉和支链淀粉在性质方面存在着很大差别。直链淀粉与碘液能形成螺旋络合物结构,呈现蓝色。支链淀粉与碘液呈紫红色。支链淀粉难溶于水且水溶液不稳定,凝沉性强;直链淀粉易溶于水,溶液稳定,凝沉性弱。直链淀粉能制成强度高、柔软性好的纤维和薄膜,支链淀粉却不能。此外,淀粉颗粒的结晶区和无定形区的性质也不相同,其中无定形区具有较高渗透性,化学活性较高。

将淀粉置于冷水中加热,淀粉颗粒会吸水膨胀,这主要发生在无定形区,结晶区因为具有弹性,仍能保持颗粒结构。随温度上升到临界值时,吸收水分更多,体积膨胀更大,高度膨胀的淀粉相互接触,变成半透明的粘稠糊状物,这称之为糊化,淀粉发生糊化时的温度称为糊化温度。糊化作用的过程可分为三个阶段:

1)可逆吸水阶段。水分进入淀粉颗粒的非结晶部分,体积略有膨胀,此时冷却干燥,颗粒可以复原,双折射现象不变。

2)不可逆吸水阶段。随着温度升高,水分进入淀粉微晶间隙,不可逆地大量吸水,双折射现象逐渐模糊,淀粉颗粒膨胀达原始体积的 25 倍。

3)淀粉颗粒最后完全解体。淀粉分子进入溶液,双折射现象完全消失。

糊化的本质是淀粉分子在温度降低时,由于分子运动减慢,此时直链淀粉分子和支链淀粉分子的分支都趋向于平行排列,互相靠拢,彼此以氢键结合,重新组成混合微晶束。其结构与原来的生淀粉粒的结构很相似,但不呈放射状,而是零乱地组合。由于其所得的淀粉糊中氢键很多,分子间缔合很牢固,水溶性下降,如果淀粉糊的冷却速度很快,特别是较高浓度的淀粉糊,直链淀粉分子来不及重新排列结成束状结构,便形成凝胶体。

d 改性淀粉

天然淀粉用途广泛,但尚不能满足工业发展的特定需要,如天然淀粉具有冷水不溶性、糊液不稳定、易老化、被膜差、耐机械搅拌性和稳定性不够、缺乏耐水性和乳化能力等。这些缺陷极大的限制了其在工业生产中的应用。为了扩大淀粉的应用领域,需要对淀粉进行改性处理,改善原淀粉的高分子属性或增加新的性状,使它们具有比原淀粉更优良的性质,从而达到满足各种不同用途的要求。

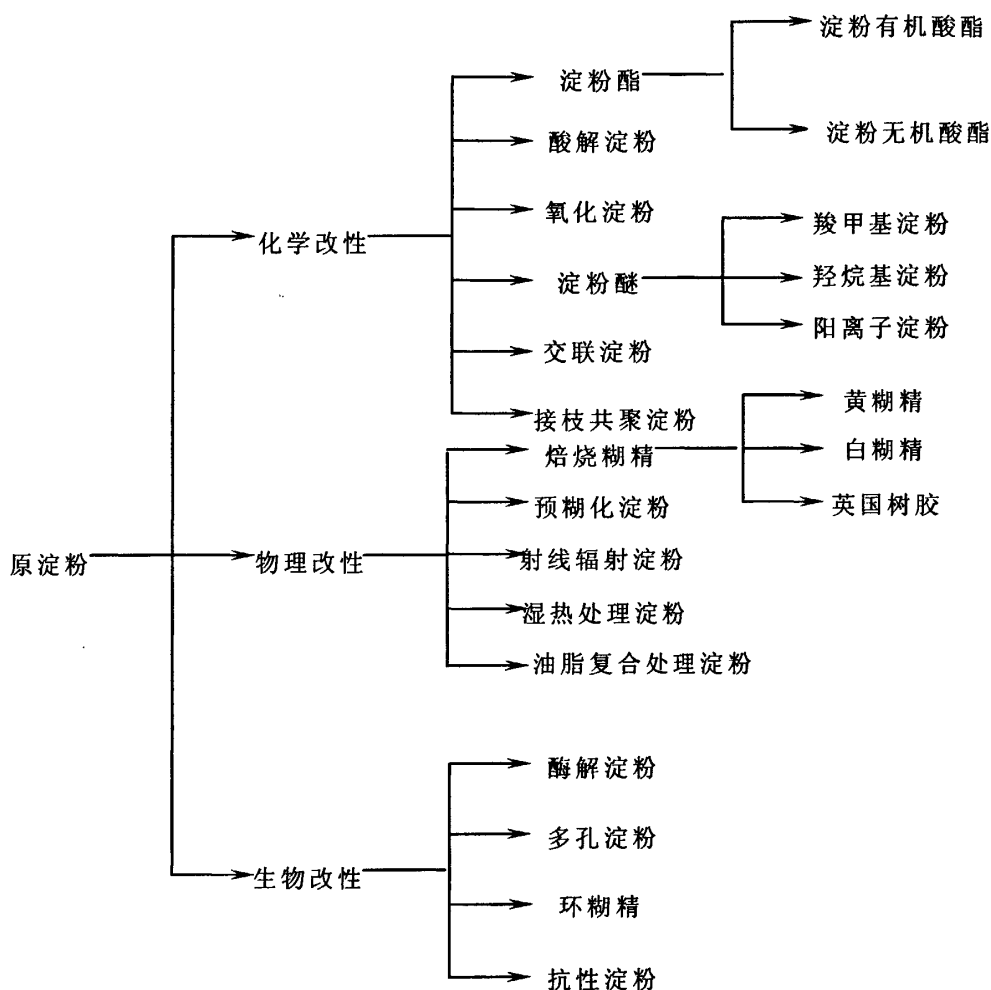


图 1-4 改性淀粉的分类

Fig 1-4 The classification of modified starch

现有的淀粉改性技术主要包括物理、化学和酶法处理三大类^[27]。经过改性，淀粉在原有特性基础上，增加了某些功能性或引进了新的特性，使其更适用于一定的工业应用要求。改性淀粉可广泛应用于酿酒、食品、黏结剂、印染、造纸、医药、水处理等行业。

改性淀粉的生产与应用已有 200 多年的历史，最早起源于西欧 1804 年创造的英国胶，但大部分淀粉衍生物的工业化是 1940 年从荷兰和美国开始的。近三十年是高速发展的年代，各种新型的淀粉衍生物，如复合改性淀粉、高吸水性树脂、可生物降解淀粉塑料等大量涌现。目前全球改性淀粉的年产量在 600 万吨左右，美国年消费淀粉 300 多万吨，其中改性淀粉达百万吨以上。我国从

80年代中期开始加快改性淀粉的生产,目前全国改性淀粉生产厂家已超过200多家,年产量已接近50万吨。与发达国家比,我国改性淀粉工业仍比较薄弱,改性淀粉的应用范围和领域也比较有限。

1.2.2 淀粉微球

a 淀粉微球研究现状

淀粉微球是天然淀粉的一种人造衍生物之一,它不但具有天然淀粉的性质,与天然淀粉相比较它还具有微孔结构,易吸附药物;在生物体内具有一定的可变形性,能够根据血管丛的微环境来改变自己的形状;经酶降解时,微球的骨架崩解前其载药能力可保持相当长时间,因而可有效延长所载药物的释放时间,提高药物的疗效,有望成为理想的TDDS药物载体。一系列关于其应用性能的研究亦证明作为药物载体,淀粉微球具有良好的药物保护和缓释性能,尤其在癌症的化疗及慢性疾病如动脉栓塞的治疗中已经显示出可喜的前景^[28-35]。

b 淀粉微球的制备方法

目前,淀粉微球的制备方法主要有物理法、化学法及反相乳液法:

1)物理法。球磨技术是制备淀粉微球的物理方法,工作原理是:以乙醇或水为介质,淀粉颗粒在机械力的作用下发生破碎^[36]。这种方法制备的淀粉微球粒径较大,不均匀,动力消耗大,成本高,少部分淀粉颗粒外表面破裂、粗糙,水解、酶解速度大大加快;其中个别颗粒表面虽没有任何变化,但内部已经破裂^[37]。

2)化学法。化学共沉法一般用来制备磁性微球。在制备中,一般把含有 Fe^{2+} 和 Fe^{3+} 的溶液在碱性条件下混合成沉淀,然后用淀粉将其包埋,得到磁性淀粉微球。这类微球除了具有生物相容性好、无毒和药物缓释等特性外,更重要的是具有磁性,在体外磁场引导作用下实现定向作用于靶组织的目的,其载药性和稳定性优于磁性淀粉微球^[38]。

3)反相乳液法。反相乳液法是近十年来发展起来的制备纳米淀粉微球的新方法^[39],其过程为:将淀粉溶解在水中,作为水相分散于含有适量表面活性剂的有机相中,形成均匀、稳定的乳液,在快速搅拌状态下,加入适量的交联剂,使处于溶解状态的淀粉分子交联成细小的微球从水相析出。由于固相成核、成长都是在微小液滴里完成的,液滴大小限制颗粒长大,从而得到纳米级的淀粉微球。反相乳液法制备淀粉微球可分为两类:一类是将淀粉溶液分散于一定体积的油相中制成油包水(W/O)型反相乳液后,加入适量交联剂,直接使淀粉高分子交联成球;另一类是先通过接枝反应在淀粉分子上引入不饱和键,成为自

由基进攻的部位,然后再通过引发剂引发自由基聚合反应生成微球,但这种方法需要很长时间,因而目前普遍使用第一种方法来制备淀粉微球。

c 淀粉微球的颗粒结构

淀粉属于高分子物质,当其尺寸减小到纳米量级后,特性发生了很大变化,主要表现在表面效应和体积效应两个方面。这两种效应使得纳米淀粉微球表面积激增,官能团浓度和选择吸附能力变大,达到吸附平衡的时间大大缩短,胶体稳定性显著提高^[40]。这些特性为其在生物医学领域中的应用创造了有利条件。淀粉微球具体性质如下:

(1) 淀粉微球为球形,表面光滑。

(2) 载药性能。淀粉微球粒径达到纳米量级后,表面积和表面能剧增,吸附能力和吸附速度大大提高,从而提高淀粉微球的载药量,缩短达到吸附平衡的时间。

(3) 生物降解性能。淀粉微球在 α -淀粉酶的作用下,降解分为两个阶段,第一阶段降解速度较快,第二阶段降解速度缓慢。直至趋向于停止。原因可能是交联作用的不均匀性和微粒粒径分布不均一性,导致部分微球降解速度缓慢。研究还发现,淀粉微球的生物降解过程是表面侵蚀、表面控制过程,微球内部并没有发生崩解^[41],降解速度随着制备过程中搅拌速度的增大而增大^[42]。

(4) 药物释放特性。药物从淀粉微球释放出来经历两个过程:刚开始是吸附在淀粉微球表面的药物快速释放,随后是与基质相结合的药物缓慢释放并持续一段时间,有利于药物的吸收。

d 淀粉微球交联剂

从淀粉原料到淀粉微球,主要是靠交联剂的介入。交联剂(cross-linking agent)是有机高分子聚合物的一种重要助剂,它可将线型的或轻度支链型的有机高分子链转化为三维网状构以限制高分子链之间以及高分子链内部链段之间的相对运动,从而改善有机高分子聚合物的某些性能。有些有机高分子聚合物经过交联后可显著提高耐热性、耐油性、耐磨性、力学强度等性能;也有些有机高分子聚合物,例如橡胶,必须经过交联才有实际使用价值。为了制备出粒径分散性好,具有良好的载药、吸附性能的微米级玉米淀粉微球,交联剂是否合适成为一个重要因素。

交联剂一般是小分子化合物,常是分子中含多个官能团的物质,如有机二元酸、多元醇等^[43]。或是分子内含有多个不饱和双键的化合物,如二乙烯基苯和二异氰酸酯等^[44],或是过氧化物交联剂,如双BP,过氧化物交联是通过自由基夺氢反应进行的^[45],为了防止主链的降解反应导致分子量降低,用过氧化

物交联时，一般都要加入助交联剂^[45]，或是环氧化物。常用的交联剂有：环氧氯丙烷、偏磷酸盐、乙二酸盐、丙烯酰类化合物、多胺类等。

e 常用交联剂的毒性^[46]

常用化学品的毒性见表 1-3：

表 1-3 工作场所空气中有毒物质容许浓度 (mg/m³)

(中华人民共和国国家职业卫生标准 (GBZ 2-2002)):

中文名 (CAS NO)	英文名	MAC	TWA	* STEL
甲醛 (50-00-0)	Formaldehyde	0.5	—	—
糖醛 (皮) (98-01-1)	Furfural(skin)	—	5	* 12.5
马来酸酐 (108-31-6)	Maleic anhydride	—	1	2
邻苯二甲酸酐 (85-44-9)	Phthalic anhydride	1	—	—
磷酸 (7664-38-2)	Phosphoric acid	—	1	3
环氧氯丙烷 (皮) (106-89-8)	Elthylene oxide	—	1	2
1,3-丁二烯 (106-99-0)	1,3-Butadiene	—	5	* 12.5
二乙撑三胺 (皮) (111-40-0)	Diethylene triamine(skin)	—	4	* 10
邻氯苄叉丙二腈 (皮) (2698-41-1)	o-Chlorobenzylidene malononitrile(skin)	0.4	—	—
乙二胺 (皮) (107-15-3)	Ethylenediamine(skin)	—	4	10
乙二醇 (107-21-1)	Ethylene glycol	—	20	40
丙烯醇 (皮) (107-18-6)	Allyl alcohol(skin)	—	2	3
丙烯腈 (皮) (107-13-1)	Acrylonitrile(skin)	—	1	2
丙烯醛 (107-02-8)	Acrolein	0.3	—	—
丙烯酸 (皮) (79-10-7)	Acrylic acid(skin)	—	6	15
甲基丙烯酸 (79-41-4)	Methacrylic acid	—	70	* 140
丙烯酰胺 (皮) (79-06-1)	Acrylamide(skin)	—	0.6	* 0.9
二甲基甲酰胺 (皮) (68-12-2)	Dimethylformamide (DMF)(skin)	—	20	* 40
1,3-二氯丙醇 (皮) (96-23-1)	1,3-Dichloropropanol (skin)	—	5	* 12.5
1,2-二氯丙烷 (78-87-5)	1,2-Dichloropropane	—	350	500
1,3-二氯丙烯 (皮)	1,3-Dichloropropene	—	40	* 10

(542-75-6)	(skin)			
过氧化苯甲酰 (94-36-0)	Benzoyl peroxide	—	5	* 12.5
过氧化氢 (7722-84-1)	Hydrogen peroxide	—	1.5	* 3.75
邻苯二甲酸二丁酯 (84-74-2)	Dibutyl phthalate	—	2.5	* 6.25
尿素 (57-13-6)	Urea	—	5	10
环氧乙烷 (75-21-8)	Elthylene oxide	—	2	* 5
氨 (7664-41-7)	Ammonia	—	20	30
苯 (皮) (71-43-2)	Benzene(Skin)	—	6	10
苯胺 (皮) (62-53-3)	Aniline(Skin)	—	3	* 7.5
异佛尔酮二异氰酸酯 (4098-71-9)	Isophorone diisocyanate(IPDI)	—	0.05	0.1
萘 (91-20-3)	Naphthalene	—	50	75
乙酸乙酯 (141-78-6)	Vinyl acetate	—	200	300
丙酮 (67-64-1)	Acetone	—	300	450

注：MAC——最高容许浓度，指在一个工作日内任何时间都不应超过的浓度。

TWA——时间加权平均容许浓度 (8h)。

SEL——短间接接触容许浓度 (15min)。

* ——数值系根据“超限系数”推算。

(皮)——表示该物质易从皮肤、粘膜渗入体内，并不表示该物质对劳工会引起刺激感、皮肤炎及敏感等特性。

由表 1-3 可知：(1)注有 (皮) 的化学品由于对皮肤、粘膜的渗透性强，其最容许浓度要远高于结构相似的一般化学品。若单纯考虑化学品在人体内的毒性，需要对其乘上一定的因子，再与一般化学品比较。二氯丙烷的 TWA 是二氯丙醇的 70 倍，SEL 是二氯丙烯的 50 倍。(2)一般化学品当其 TWA、SEL>200 时，毒性已相当的小。乙酸乙酯萘、丙酮是实验室常用的洗脱剂。TWA、SEL>5 时，如尿素、苯等工业上常用的溶剂。过氧化苯甲酰的 TWA=5，是面粉增白助剂。剧毒化学品如 IPDI 的 TWA 的容许浓度为 $0.0005\text{mg}/\text{m}^3$ 。(3)丙烯酰类化学品当结构中烯键另一端连有碳键或者烯键打开后，毒性显著降低。甲基丙烯酸 TWA 是丙烯酸的 10 倍；二甲基甲酰的 TWA 是丙烯酰的 30 倍。(4)与常用的交联剂包括甲醛、丁二醛等醛类，乙二胺、二乙撑三胺等多胺类，磷酸、邻苯二甲酸酐等二无酸，

淀粉微球的制备过程中，以环氧氯丙烷交联剂时，反应机理为亲核取代历

程^[47], 由于反应体系为淀粉的反相乳液, 在此环境下, 环氧氯丙烷的活性很低, 容易发生副反应, 其结果成球时间长, 产物收率低。以偏磷酸盐、乙二酸等为交联剂时, 反应机理是酯化历程^[48], 酯化本身是一可逆的反应, 在通常条件下要求对原料去水, 反应过程中要不断地移除生成的水; 淀粉微球的制备多是在反相乳液中进行^[49], 在这样的环境里很难得到较高的产率。以丙烯酰类为交联剂时, 反应历程为自由基引发^[50], 自由基引发聚合是乳液聚合的常用工艺, 丙烯酰类具有很好的反应活性, 是工业上常用的聚合单体, 来源丰富, 该工艺是一项成熟的工艺。丙烯酰类单体主要有丙烯酸、丙烯腈、丙烯酰胺及其衍生物。含有一元官能团的单体(在此官能团主要指具有自由基引发活性的烯键等)主要用于单体自聚、多元共聚和接枝共聚, 不适合于作为交联剂使用^[51]。亚甲基双丙烯酰胺(MBA)是一种生化试剂^[52], 含有共轭烯键, 具有两个相同的且非常活泼的官能团, 作为高效交联剂其性质活泼, 能使高分子聚合物迅速高效地从线性结构转变成立体网状结构, 从结构上讲可以用作交联剂; $T = 50^{\circ}\text{C}$ 下很快溶于水中, 冷却到 30°C 亦不析出。它在水利和建筑中用作化学堵水灌浆材料, 用于涂料粘合剂可改善涂膜特性, 与丙烯酰胺共聚可制成油田油井及煤田煤井的堵水剂。此外, 它在造纸、化妆品、电子、医疗等领域均有重要应用。此种交联剂虽应用广泛, 但在我国, 它的产量和质量难以满足需求。就目前我国该产品的主要生产路线是丙烯腈和甲醛在硫酸催化下进行水解, 生成的亚甲基双丙烯酰胺硫酸化合物, 经氨气中和后, 析出结晶产物, 再经水洗、干燥而制得^[53]。此工艺复杂, 设备投资大, 主要原料丙烯腈与一定空气混合能引起爆炸, 属一级易燃液体, 所以此工艺不宜采用。

这种情况下, 我们考虑合成一种新型交联剂。

1.3 本课题的目的

淀粉微球用交联剂是随着淀粉微球合成工艺的发展而发展起来的。淀粉微球合成之前, 曾经开发过蛋白质微球作药物载体, 蛋白质微球的制备主要有加热固化法和交联固化法。交联固化法多以乙醛、丁二醛等为交联剂^[54], 具有一定的毒副作用, 带有胺基的药物(如甲氨蝶呤等)可与交联剂发生作用而失去药效。瑞典 Artstrsson 等以丙烯酸缩水甘油酯为衍生化剂与羟乙基淀粉反应, 首次制备出淀粉微球^[55]; Laakso.T 等人用丙烯酸酐氯使淀粉酯化为淀粉丙烯酸酯, 然后利用丙烯酸为交联剂^[56], 合成淀粉微球; 胡新等以可溶性淀粉为原料, 表氯醇为交联剂制备出淀粉微球并探讨了主要影响因素^[57]。目前, 交联剂用的较多的就是环氧氯丙烷(表氯醇), 有关淀粉微球方面的资料多是淀

粉微球合成工艺的改进和优化，专门研究淀粉微球用交联剂的资料很少，因此这方面很值得研究。

2 合成部分

2.1 实验用药品和仪器

合成实验用到的主要试剂和仪器设备分别见表 2-1 和表 2-2。

表 2-1 合成实验用主要试剂

Tab 2-1 Reagents used for synthetic experiment

试剂名称	规格	产地
丁二酸酐	AR	天津市福晨化学试剂厂公司
环氧氯丙烷	AR	天津市博迪化工有限
氢氧化钠	AR	天津市化学试剂三厂
无水乙醇	CR	西安三浦精细化工厂
可溶性淀粉	CR	四川军乐化学试剂厂
环己烷	AR	西安三浦精细化工厂
三氯甲烷（氯仿）	AR	天津市化学试剂六厂
氢氧化钠	AR	天津市博迪化工有限公司
司盘 60（Span-60）	AR	天津市科密欧科技有限公司
丙酮	CR	西安化学试剂厂
去离子水		

表 2-2 合成实验用主要仪器

Tab 2-2 Instruments and apparatus used for synthetic experiment

仪器和设备	型号	产地
精密增力电动搅拌器	JJ-1	常州国华电器有限公司
电子继电器	6402	河北黄骅齐务电子应用厂
双层铁皮电炉	A	上海武定电器厂
循环水式多用真空泵	SHB-1395	郑州长城科工贸有限公司
电热恒温水浴锅	DZK-4	黄骅市渤海电器厂
真空干燥箱	ZK-072	上海实验仪器总厂
电子天平	BD202	Mettler-Toledo Ag Greifensee Switzerland.

2.2 交联淀粉微球的制备

2.2.1 丁二酸二环氧丙醇酯的制备

在装有电动搅拌器、温度计的 500mL 三口烧瓶中加入溶于 50mL 丙酮的丁二酸酐 50g, 用 40%氢氧化钠溶液调 pH 值为 9, 控制温度 80℃, 加入 1.3mol 环氧氯丙烷开始反应。恒温反应 2.5h 后, 停止反应。减压蒸馏除去水和未反应的环氧氯丙物, 烧杯底层为淡黄色油状物, 中间为水层, 上层为白色针状结晶。将上层结晶及下层油状物取出, 置于两个 250mL 的烧杯中, 于 105℃烘箱中干燥 24h, 称重, 油状物、结晶分别为 37 g、44 g。

2.2.2 丁二酸二环氧丙醇酯交联淀粉微球的制备

称取适量可溶性淀粉加入蒸馏水中, 加热溶解配制成 $w(\text{淀粉})=10\%$ 的淀粉溶液, 溶解后加入 40%的 NaOH 溶液, 调节 pH 8.0 以上, 80℃水浴糊化 30min。量取 80mL 环己烷、20mL 三氯甲烷混合配成 100 mL 油相, 称取适量 Span60 放入 250mL 三口烧瓶中, 40℃下磁力搅拌, 待乳化剂完全溶解后, 加入淀粉溶液, 取液滴在光学显微镜下观察, 待分散均匀后, 加入丁二酸二环氧丙醇酯(干淀粉质量的 1.5%)进行交联反应。反应在磁力搅拌下进行 3h。反应完成后进行离心, 弃去上层溶液, 下层沉淀用丙酮、无水乙醇反复洗涤, 最后在 40℃下干燥, 得到白色粉末状的淀粉微球。

2.3 结构表征

2.3.1 红外光谱 (IR) 分析

将少量制备得到的产物淡黄色油状物、白色针状结晶分别倒在两个干净的表面皿上, 并将表面皿置于烘箱中, 于 105℃恒温 4h, 取出, 待冷至室温后分别取出 2mg 左右作为样品, 并与适量溴化钾一起研磨, 最后分别压片测定。

测试仪器: 德国 Bruker 公司的 Vactor 22 型傅立叶变换红外光谱仪;

2.3.2 元素分析

用德国元素分析系统公司的 Vario EL III 型元素分析仪。分别将少量倒在四个干净的表面皿上, 并将表面皿置于烘箱中, 于 105℃恒温 4h, 取出, 待冷至室温后, 分别取出 5mg 左右作为样品测试元素 C、H、O 的含量。

2.3.3 熔点分析

用上海精密科学仪器有限公司的 WRS-1B 数字熔点仪测定熔点。将少量丁二酸二环氧丙醇酯晶体在研钵里研成粉末, 毛细管中装入 3mm 样品, 插入电热炉, 按升温开始测试。

2.4 淀粉微球的的的结构表征与性能测定

2.4.1 淀粉微球的溶解性

测定 DSM_S 在水中的溶解性能, 分两种情况: 常温及 99℃。

常温下: 取 100mL 磨口锥形瓶, 加入 50mL 蒸馏水及 5g DSM_S, 常温下振荡 30 分钟, 静置, 离心, 取上清液用 1cm 石英比色皿在紫外分光光度计上于最大吸收波长(扫描后得知在 245nm)处测定离心液的吸光度。

99℃下: 另取 100mL 磨口锥形瓶, 加入与上试验中等量的水和 DSM_S, 置于水浴锅中 99℃恒温 30 分钟, 热溶液取出离心, 上清液同样按常温下的方法测定吸光度。

2.4.2 淀粉微球溶胀性能的研究

称取 0.5g DSM_S 加于 100mL 烧杯中, 加入 25mL 蒸馏水, 恒温水浴下搅拌, 在 80℃溶胀 2 分钟, 静置冷却至室温, 离心, 倾去上层清液, 用滤纸迅速吸去样品表面多余水分, 称量吸水溶胀后的质量 $m_1(g)$, 将样品在干燥后称量质量 $m_2(g)$, 溶胀度(%)可按式 (2-1) 计算:

$$\text{溶胀度} = \frac{m_1}{m_2} \times 100\% \quad (2-1)$$

2.4.3 单因素实验

根据实验中淀粉微球的成球机理, 固定其它条件, 分别改变淀粉溶液质量分数(5%、10%、15%、20%、25%、30%), BDEE 用量(0.1g、0.2g、0.3g、0.4g、0.5g), 油水两相体积比(2:1、3:1、4:1、5:1、6:1、7:1), 分散剂用量(0.25g、0.5g、1.0g、1.5g、2.0g、2.5g)制备淀粉微球, 以研究制备条件的改变对微球形貌、平均粒径及粒度分布的影响规律。

2.4.4 结构表征

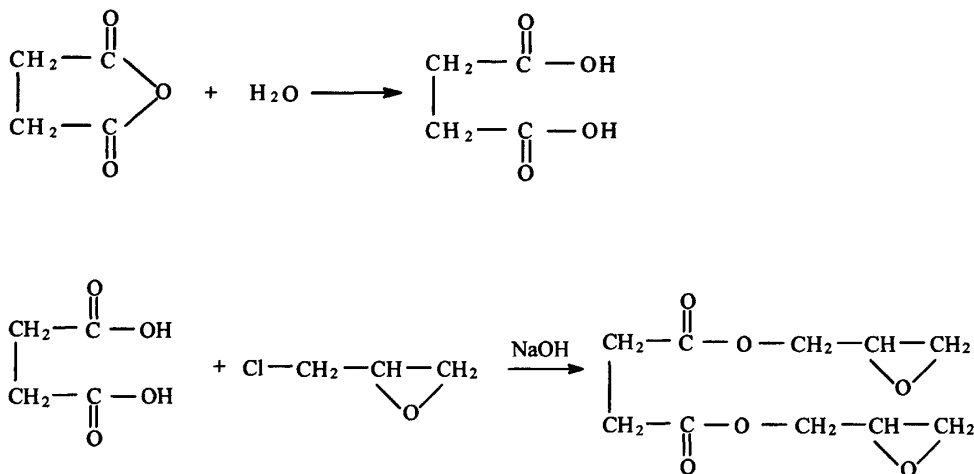
用 JSM-6460 型扫描电子显微镜(日本电子)观测微球形貌及表面形态, 德国 Bruker 公司的 Vactor 22 型傅立叶变换红外光谱仪, 用 D/max-2200pc 型 X 射线衍射仪(日本理学)进行 X 射线衍射分析, 用 SDTQ-600 型综合热分析仪分析淀粉微球的热性能。

3 结果与讨论

3.1 合成反应的反应机理

3.1.1 丁二酸二环氧丙醇酯的制备

本文采用丁二酸酐和表氯醇为原料，在碱性条件下进行酯化反应，生成丁二酸二环氧丙醇酯，反应式如下：



通过该步反应，成功地合成含有两个环氧基的大分子化合物，为淀粉微球提供了良好的交联剂。

该步反应是 $\text{S}_{\text{N}}2$ 亲核取代反应，羟基在碱性条件下变为氧负离子，氧负离子是良好的亲核试剂，可以进攻环氧氯丙烷上与氯相连的带有部分正电荷的仲碳原子。当氧负离子逐渐靠近仲碳原子的同时，仲碳原子上的氯原子在反面逐渐远离仲碳原子，碳氯键逐渐转化为弱键，最终断裂。氧负离子与碳原子形成 C-O 键，最终形成双酯。

因为该反应为可逆的酯化反应，反应过程中，为了得到高的转化率，必须在反应过程中不断除去水分，影响该酯化反应的因素主要有原料比例、反应温度、pH 值、反应时间等。

3.1.2 淀粉微球的制备

该反应为在反相乳液中交联的亲核取代反应。

3.2 合成反应反应因素的确定

3.2.1 丁二酸二环氧丙醇酯

a 环氧氯丙烷与丁二酸酐比例的确定

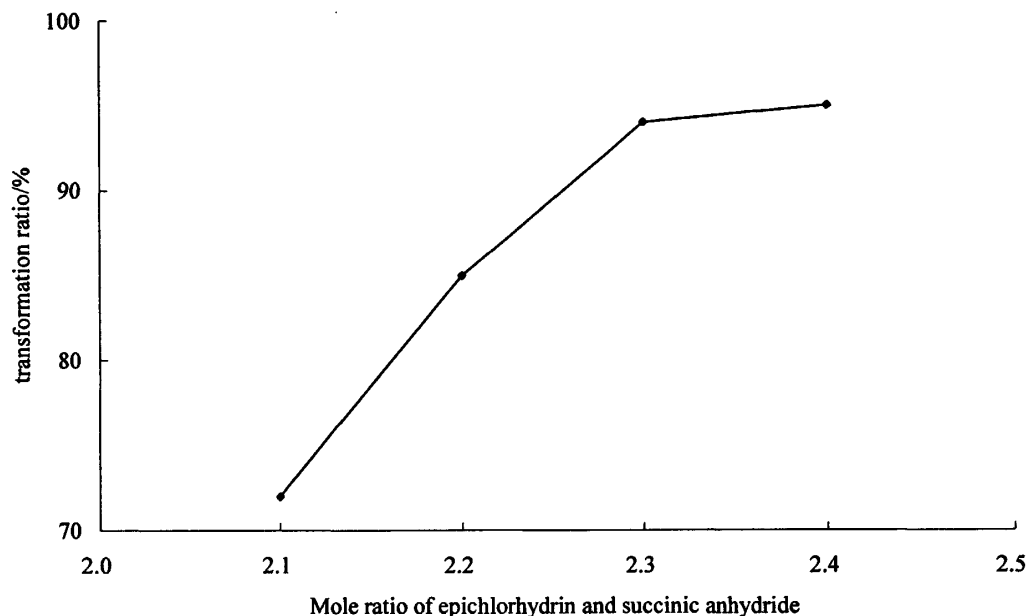


图 3-1 环氧氯丙烷与丁二酸摩尔比对转化率的影响

Fig 3-1 Relationship between transformation ratio and mole ratio of reactants

在丁二酸二环氧丙醇酯合成过程中，环氧氯丙烷与丁二酸酐比例对产品的转化率能有很大的影响。随着比例的增加产品的转化率逐渐提高，但当比例提高至 2.3 左右时，转化率已增加至 94%，继续提高比例，转化率增加缓慢；当比例低于 2.1 时，生成的单酯增多，双酯减少。基于上述原因，在丁二酸二环氧丙醇酯的合成过程中，环氧氯丙烷与丁二酸酐比例应该控制在 2.3 左右。

b 反应温度的确定

在丁二酸二环氧丙醇酯制备过程当中，随着反应温度的升高，转化率逐渐升高，但当温度升高至 80℃ 后，转化率却随温度升高而降低。这是因为该酯化反应是可逆的，在 80℃ 之前，升高温度，酯化反应速率提高幅度较大，在 80℃ 之后，升高温度，水解反应速率提高幅度较大，根据试验，环氧氯丙烷与丁二酸酐的反应温度应控制在 80℃ 之间为宜。

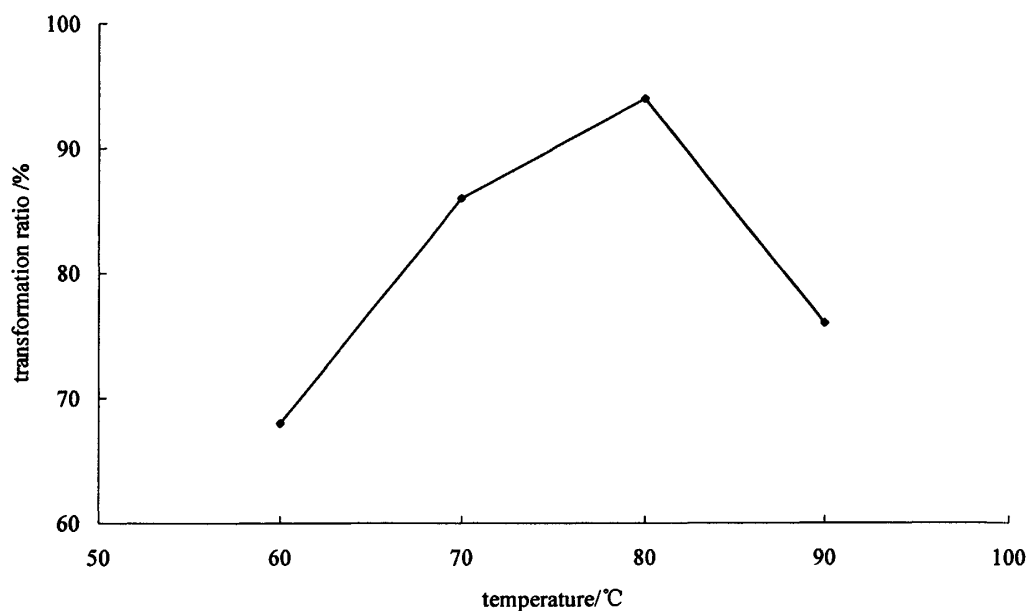


图 3-2 反应温度对转化率的影响

Fig 3-2 Relationship between transformation ratio and reaction temperature

c 反应时间的确定

在丁二酸双表氯醇酯制备过程当中，随着反应时间的增加，产物转化率逐渐增大，当反应时间增大到 2h 之后，转化率随着反应时间的增加，增大缓慢。所以，反应时间确定为 2h。

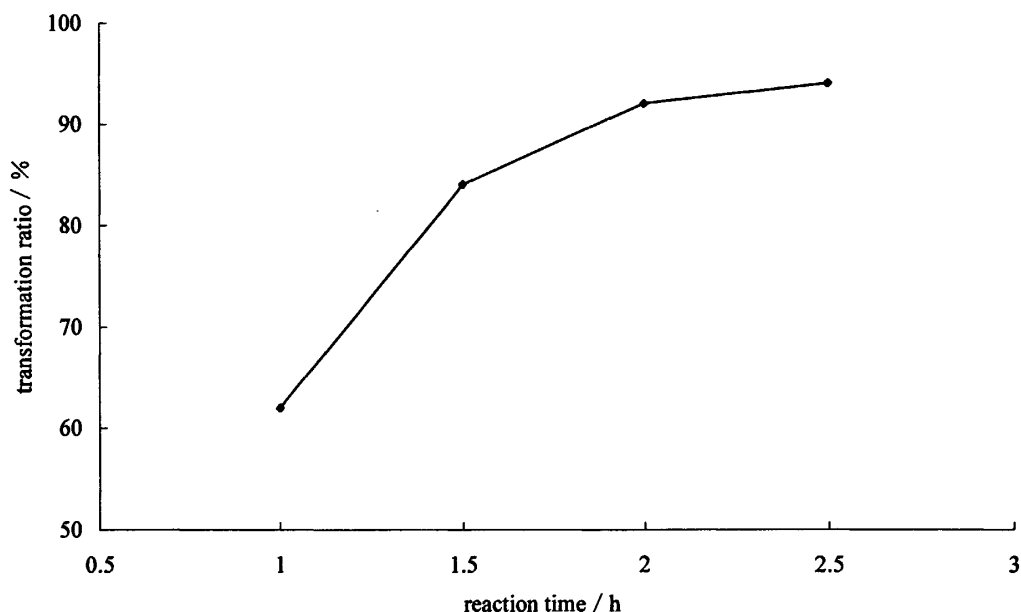


图 3-3 反应时间对转化率的影响

Fig 3-3 Relationship between transformation ratio and reaction time

d pH 值的确定

在丁二酸双表氯醇酯制备过程当中,随着 pH 值的提高,转化率逐渐升高,但当 pH 值提高至 9 后,转化率却随 pH 值提高而降低。这是因为该酯化反应为亲和取代反应, pH 值增大,有利于丁二酸上的羟基转化为亲核试剂氧负离子,从而有利于取代反应进行, pH 值提高至 9 后,体系中氢氧根离子浓度增大,氢氧根离子为水解反应的亲核试剂,这时逆反应速率增大较多,导致转化率下降。综上所述,反应体系 pH 值确定为 9。

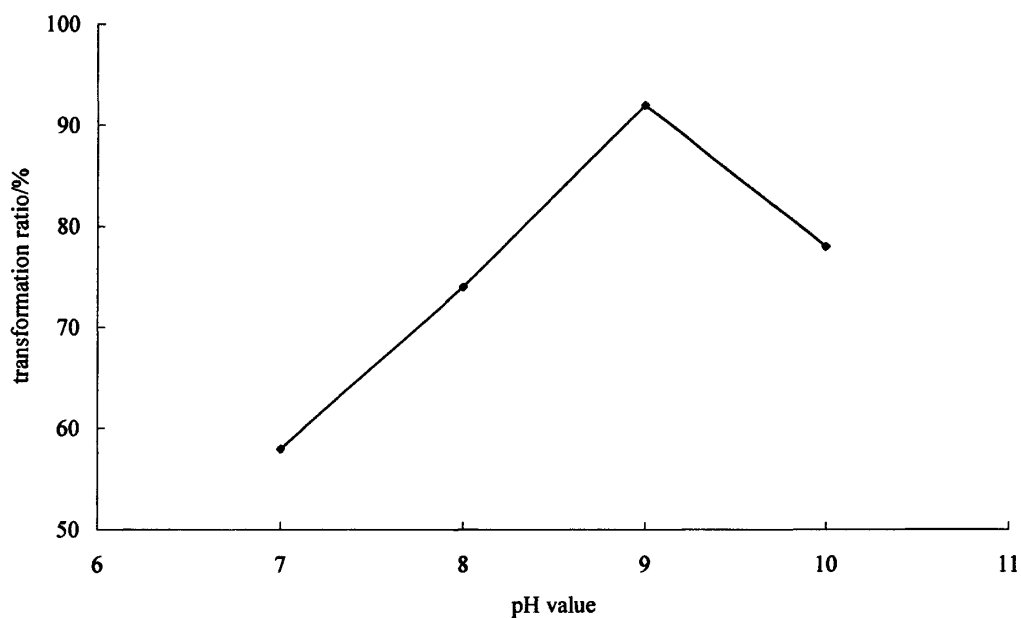
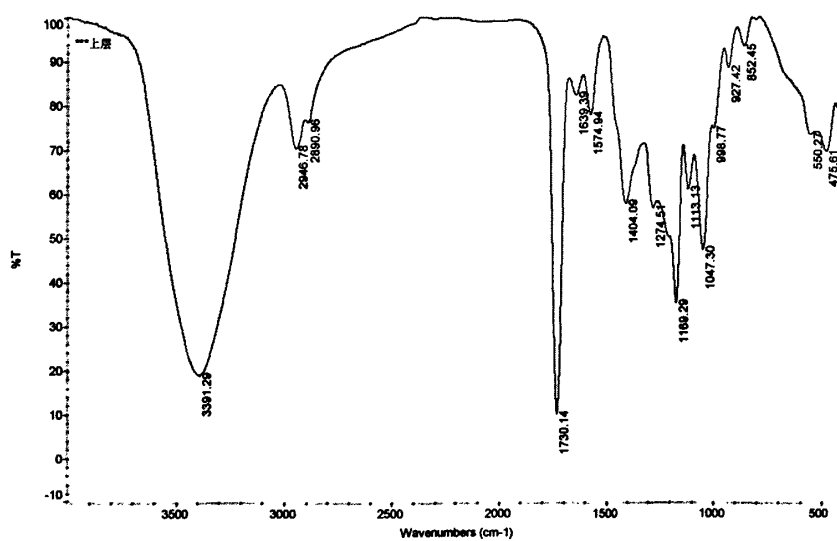


图 3-4 pH 值对比对转化率的影响

Fig 3-4 Relationship between transformation ratio and pH value

3.2.2 结构表征

a 红外光谱(FTIR)分析



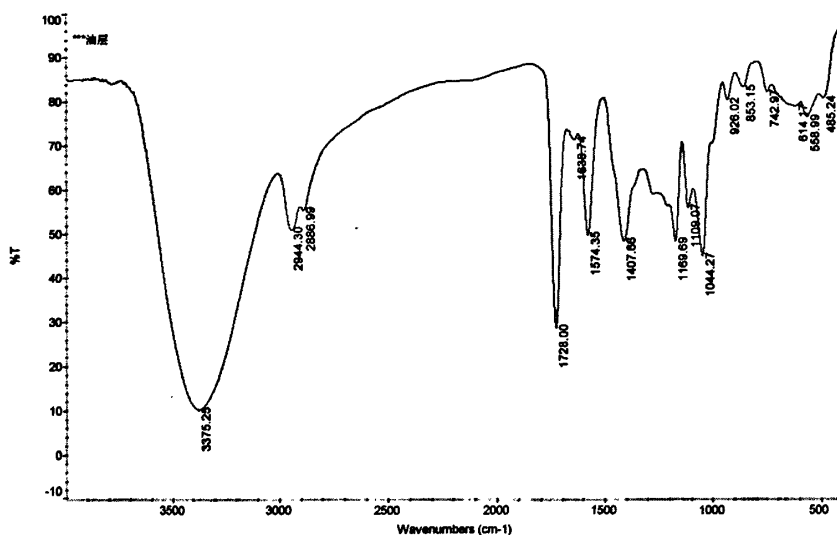


图 3-5 BDEE 红外光谱图

Fig 3-5 FTIR spectra of BDEE

上图为晶体红外光谱图，下层为油状物红外光谱图

3375cm^{-1} 为羟基的伸缩振动吸收峰；

2944cm^{-1} 和 2886cm^{-1} 为亚甲基上的 C—H 伸缩振动吸收峰；

1728cm^{-1} 为酯基上的 C=O 的伸缩振动吸收峰；

1407cm^{-1} 为亚甲基剪式振动吸收峰；

1167cm^{-1} 、 1109cm^{-1} 、 1044cm^{-1} 为分子中酯基上 C—O—C 伸缩振动形成的三个谱带；

926cm^{-1} 、 853cm^{-1} 、 742cm^{-1} 、为环氧基上 C—O—C 伸缩振动形成的三个谱带；

通过分析，可知两种产物系同种物质

b BDEE 的元素分析

表 3-1 BDEE 元素分析值与理论值的比较

Table 3-1 Result of elemental analysis about BDEE

元素测定	C	H	O
理论值 (%)	52.17	6.13	41.70

实测值 (%)	51.74	6.10	40.91
---------	-------	------	-------

经使用元素分析仪对合成 BDEE 进行 C、H、O 元素分析, 得出: 与理论值相比所得最终产品中 C 元素的含量有所降低; H 元素含量也有所降低; O 元素的有所降低。如果假设产品中不含有无机化合物和不溶固体小颗粒, 则只含有反应物环氧氯丙烷, 环氧氯丙烷分子结构中所含 C、H、O 元素的理论值分别为: 38.94 %、5.4%、17.29%, 结合元素分析测得的含 C 元素量, 根据 C 元素质量守恒可以得到 BDEE 的含量为纯度为 92.34%。

c BDEE 的熔点测定

熔程 137--151℃。晶体应该有固定的熔点, 这次所测数据, 熔程较长, 可能是重结晶时未能与母液很好分离所致。

3.2.3 淀粉微球

a 淀粉微球的溶解性研究

从植物中提取的淀粉用 0.1% 的盐酸水溶液在室温下搅拌均匀, 打散团块, 放置 15-20 分钟, 用蒸馏水洗涤后在 30℃ 下进行干燥, 然后在 46℃ 的温度下加热 8-10 小时, 除去酸液, 再用水洗去酸, 然后用离心机分离, 放在低温下干燥。通过这样的处理, 淀粉能溶于热水中而得到溶液, 故得名可溶性淀粉。

本实验中所用原料可溶性淀粉经交联后生成的 DSM_S 则失去了这一特性。DSMS 在沸水下浴 30 分钟后依然清晰可见, 固液相分离而未能像可溶性淀粉一样糊化。对溶液进行吸光度测定可知, DSM_S 在水中的溶解度与交联度几乎呈线性反比, 即交联度越大, 溶解性越低, 高交联度的 DSM_S 基本不溶于沸水。究其原因是分子链间的交联减少了淀粉中的羟基, 抑制了淀粉颗粒遇水的膨胀, 使膨胀需要更多的能量, 相应的提高了其溶解温度。随着交联度的提高, 淀粉颗粒之间变得越紧密, 膨胀和溶解也就愈发难以进行, DSM_S 在热水中溶解度降低也表明至少一部分 BDEE 与淀粉反应形成分子内的交联。

b 淀粉微球的溶胀度研究

生成的微球具有立体网状结构, 并且因引入环氧基, 使亲水基团增多, 增强了微球的吸水能力, 表现为干燥微球的吸水能力强, 溶胀度较大。

表 3-2 给出 BDEE 用量对 DSM_S 溶胀度的影响, 从表中所列数据可以明显看出淀粉微球的溶胀度与淀粉接枝的聚合物侧链间的交联度有直接关系。随着交联剂用量的增加, DSM_S 溶胀度降低, 这是因淀粉颗粒中淀粉分子间由氢键结合成颗粒结构, 在热水中受热时氢键强度减弱, 颗粒吸水可溶胀, 而在 DSM_S 结构中, 交联化学键强度远高于氢键, 并且形成的交联网络结构增强了淀粉颗粒结构强度, 从而抑制颗粒溶胀, 交联剂用量越多, 形成的交联网络越

致密，淀粉颗粒结构强度就越大，故溶胀度越小。

表 3-2 交联剂用量对 DSM₅ 溶胀度的影响

Tab 3-2 Influences of dosage of BDEE on swelling ratio

BDEE 用量 / g	溶胀度 / %
0.1	300.5
0.2	241.3
0.3	215.7
0.4	198.1
0.5	190.2

c 单因素实验结果

淀粉溶液质量分数对微球平均粒径影响

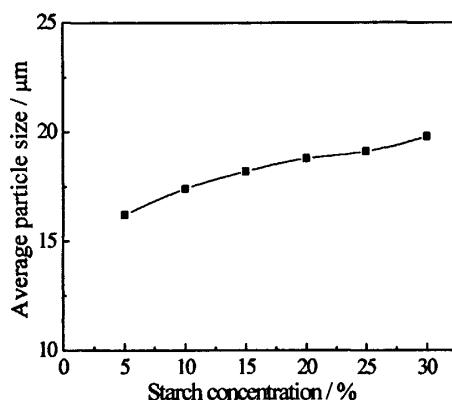


图 3-6 淀粉溶液质量分数对微球平均粒径的影响

Fig 3-6 Influence of starch solution concentration on average particle size

其它条件不变，淀粉溶液质量分数对微球平均粒径影响如图 2-2 所示。图 2-2 表明随着淀粉溶液中淀粉含量的减小，淀粉微球的平均粒径也在减小，通常分散在微胶束内的淀粉分子数目越少，就越有利于淀粉交联反应形成粒径小的微粒，但是淀粉含量过低会使微球产量下降。

d BDEE 用量对微球平均粒径的影响

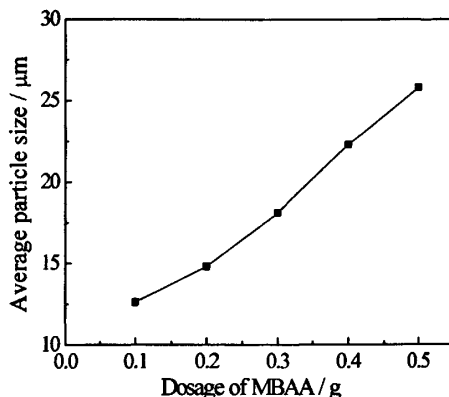


图 3-7 BDEE 用量对微球平均粒径的影响

Fig 3-7 Influence of dosage of BDEE on average particle size

图 2-4 为交联剂 BDEE 用量对微球平均粒径的影响。由图知随着 BDEE 用量增加微球的平均粒径显著增大。BDEE 的作用是将淀粉交联成球，其用量将直接影响成球进程，若 BDEE 用量过小，淀粉分子交联不充分，所得微球粒径和产量都会下降。

e 油水两相体积比对微球平均粒径的影响

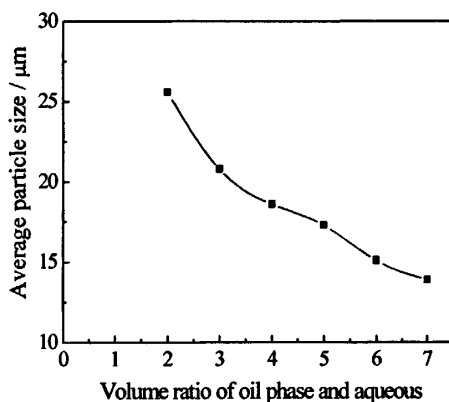


图 3-8 油水两相体积比对微球平均粒径的影响

Fig 3-8 Influence of volume ratio of oil phase and aqueous on average particle size

反相悬浮聚合的分散介质为油相。常用的有烷烃(如正戊烷、正己烷、正庚烷、正辛烷、汽油等)、环烷烃(如环己烷等)、芳香烃(如甲苯、二甲苯、苯等)，此外石油醚、轻油、四氯化碳等也可采用。分散介质的作用主要有两方面：一是提供单体液滴分散的场所；一是移走反应热，维持体系的稳定。分散介质的选择原则是令其与水相的密度差尽量小，从而增强其分散效果，同时相

对减少分散剂的用量。单独使用某一种溶剂较难满足要求，将两种溶剂复合使用，即两者按一定比例进行混合，调节密度，可得到与单体相密度相近的分散相。

实验中分散相采用环己烷和三氯甲烷按体积比=4:1混合作为分散相，其与连续相的比例对微球粒径的影响如图 2-5 所示。图 3-8 表明，随着油水相体积比的增大，微球的平均粒径减小，当油水相体积比大于 3:1 时，得到的微球粒径明显降低。

f 分散剂用量对微球平均粒径的影响

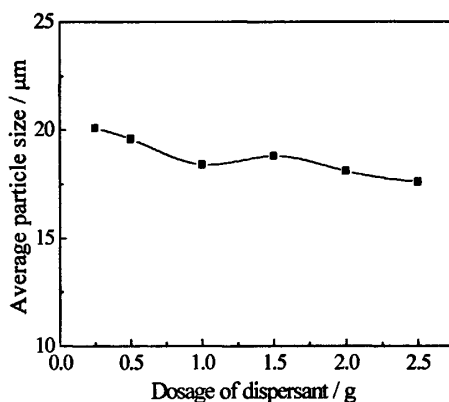


图 3-9 分散剂用量对微球平均粒径的影响

Fig 3-9 Influence of dosage of dispersant on average particle size

反相悬浮交联体系具有热力学不稳定性，在交联过程中颗粒往往会发生结块。防止颗粒粘结，获得较理想的粒径及其分布在反相悬浮交联技术中则显得至关重要。选择与体系相匹配的分散剂是提高聚合分散体系稳定性的主要途径。本实验中为了提高体系稳定性，得到粒径分布较均匀的微球，采用 Span60 作为分散剂，图 2-6 为该分散剂的用量对微球粒径的影响。由图可见随着表面活性剂的用量增加微球平均粒径减小。分散剂用量过少，不能形成稳定的反相悬浮体系，油相中的小液滴聚集而形成较大的液滴，导致微球粒径偏大。而随着分散剂用量的增大，体系中液滴数相应的增多，液滴成核占主导地位，因此生成的微球粒径减小。

3.2.4 结构表征

a 扫描电镜(SEM)分析

图 2-7 为 DSM_S 扫描电镜照片，由图可见制备的 DSM_S 表面粘附有较多细微的颗粒，其可能为未反应的淀粉和 BDEE 及 EPIC 的交联产物(图 a)，我们利

用 DSM_5 不易溶于沸水的特点, 将 DSM_5 置于沸水中搅拌 5-10 分钟, 然后离心, 用无水乙醇反复洗涤微球, 脱水, 干燥, 进而得到的微球照片(图 b)可见未反应的淀粉和 BDEE 的交联产物已大多被除去。

干燥的微球球形圆整(图 c), 表面粗糙, 有利于形成比表面较大的吸附层(图 d)。在合成过程中, 交联作用使淀粉分子内(间)链节间作用力增强, 结构更加紧密, 并最终形成水不溶的空间网状结构微球体从水相中沉淀出来, 其内部的水分会在微球形成和干燥过程中排出, 从而会在微球内留下许多微孔道, 从而实现快速均匀吸附。

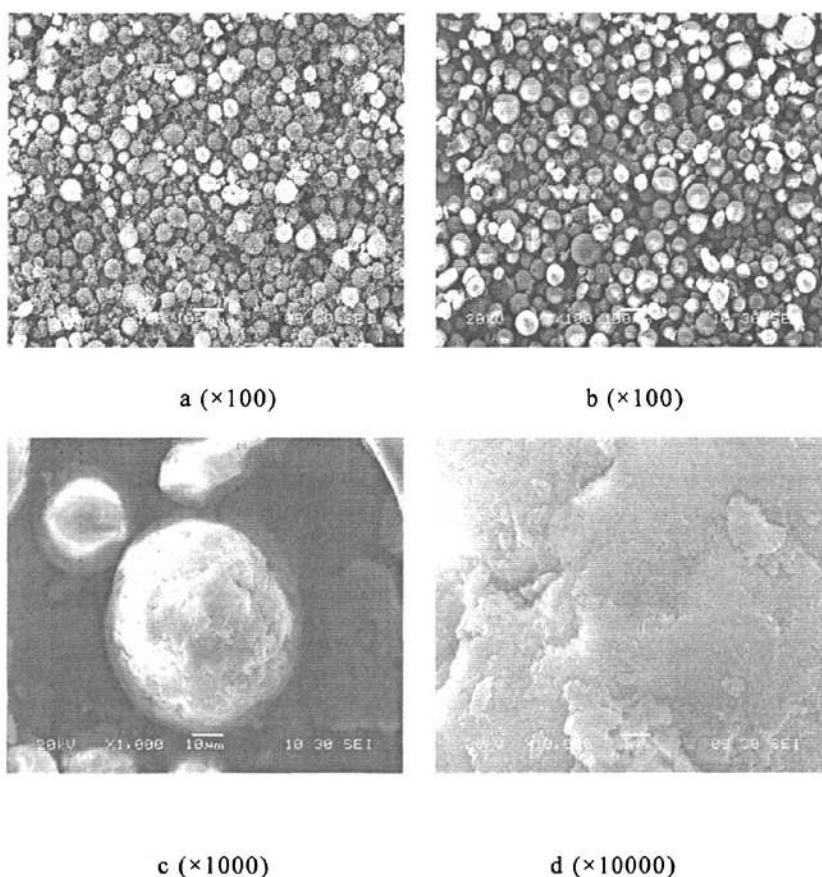


图 3-10 DSM_5 的扫描电镜图

Fig 3-10 SEM photographs of DSM_5

b 红外光谱(FTIR)分析

图 3-11 为可溶性淀粉和 DSM_5 的红外光谱。由图 3-11 DSM_5 可以看出

3400 cm^{-1} 波数的羟基峰发生了明显的变化, 表明淀粉的部分羟基发生了交联反应, 因此羟基峰变窄, 1728 cm^{-1} 为酯基上的 C=O 的伸缩振动吸收峰,

实验中还用合成的 DSM_S 放在水中煮沸, 发现不糊化, 由此推断出发生了交联反应。

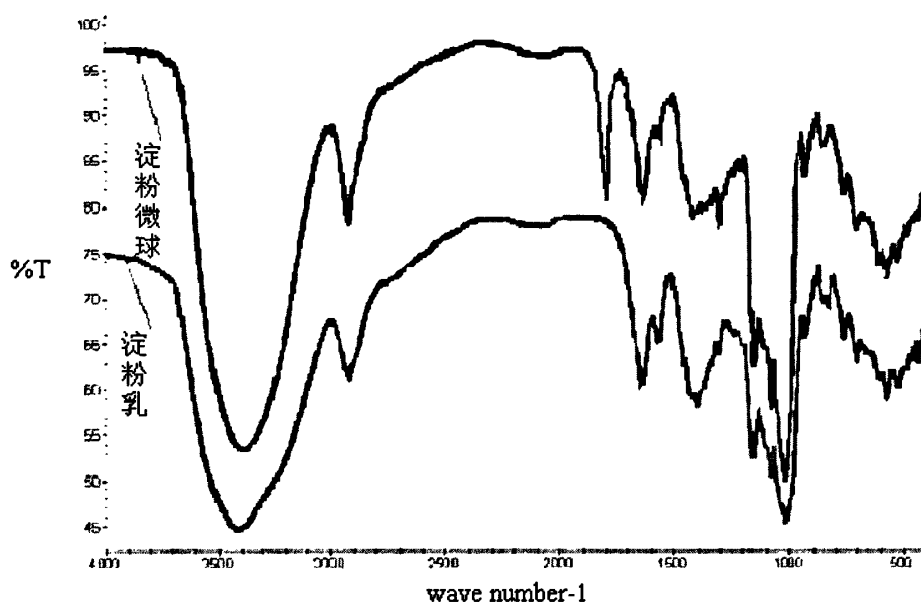


图 3-11 可溶性淀粉、DSM_S 的红外光谱图

Fig 3-11 FTIR spectra of soluble starch and DSM_S

c X 射线衍射(XRD)分析

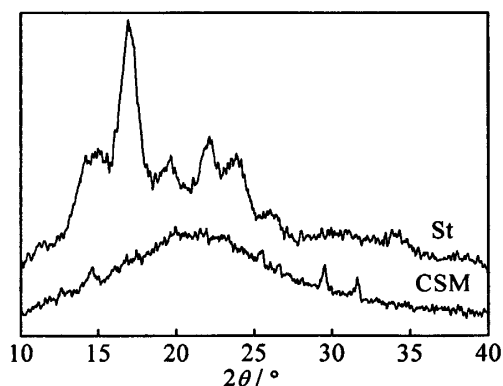


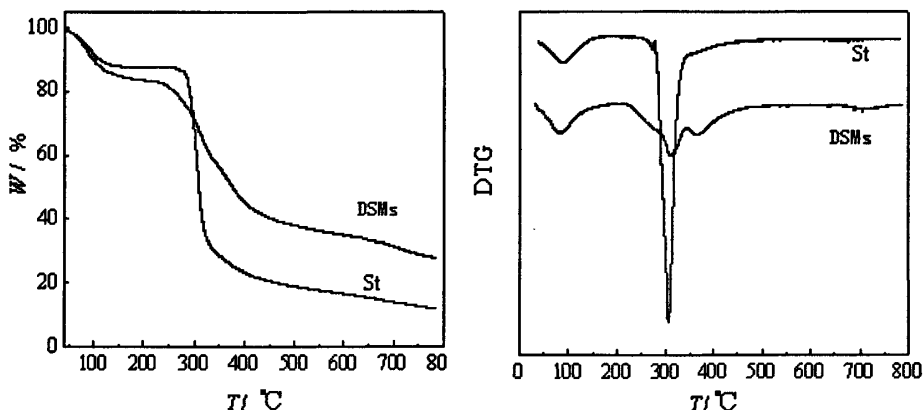
图 3-12 淀粉、DSM_S 的 X 衍射图

Fig 3-12 XRD patterns of soluble starch and DSM_S

图 3-12 为 DSM_S 的 X 射线衍射图谱。可溶性淀粉显示为 B 型衍射图形，在 2θ 为 15° 、 17° 、 19° 、 22° 、 24° 附近存在明显的特征衍射峰。而 DSM_S 在 2θ 为 17° 附近的衍射峰基本消失，在 22° 附近的衍射峰强度明显降低，无定形面积相对增加，转变成较弥散的漫散衍射峰，仅在 15° 附近还保留微弱的特征衍射峰。交联过程会破坏淀粉分子链内(间)的氢键作用，破坏分子链的规整性，形成的交联键又限制了淀粉分子的活动能力，从而使淀粉分子的结晶能力下降。

d 热性能分析

DSM_S 与可溶性淀粉的热降解测试结果如图 3-13 所示。图中可见，二者热分解过程都经历三个阶段：分子中的吸附水失去阶段，分子主链断裂的阶段和焦炭最后热分解阶段。

图 3-13 可溶性淀粉、DSM_S 的 TG 曲线和 DTG 曲线Fig 3-13 TG and DTG curves of soluble starch and DSM_S

从室温至 200°C 之间为第 1 阶段，可溶性淀粉与淀粉微球失重量分别约为 12% 和 17%。与可溶性淀粉相比，淀粉微球的第 1 降解阶段的起始点出现在较低温度。分析表明，第 1 阶段的失重量主要是失水所致，淀粉微球失水温度的降低与含水率增大与交联作用使淀粉微球内部孔隙率增大、游离水比例增加有关，也在一定程度上表明了水分子与微球表面基团结合强度的变化。

第 2 阶段的降解对应于淀粉主链、交联键的断裂以及葡萄糖单元的分解。由图可知 DSM_S 相比可溶性淀粉，在分子主链断裂阶段其起始分解温度有所降低，但最大失重速率温度和终止分解温度提高，失重速率降低，失重减少，说

明 DSM₅ 较可溶性淀粉最终热稳定性得到了提高。结合 XRD 的测定分析不难看出, 这与淀粉微球的成球交联作用与结晶度下降有关。

4 玉米淀粉微球的应用性能研究

4.1 引言

微球广泛应用于食品、染料和颜料、纺织染整、医药、农药、日用化学品、高分子材料助剂、纸制品、涂料等领域。其基本原理在于微球对所载物质的保护和缓释作用。对于加工或使用条件下易降解、变质、损失的物质, 如食品中的维生素、矿物质; 对酸、碱、紫外线敏感的发色剂等, 可通过包埋入微球, 避免外界环境对它的破坏。对于需要较长时间发挥作用的物质, 如食品、日用品中的香精, 农药中的杀虫剂、除草剂, 医学上的杀菌剂、药物等, 将其吸附或贮存在微球内, 使用过程中逐渐放出, 可达到良好的效果。在高分子材料的制备过程中, 可将一些组分包埋入微球, 使其稳定的存在于体系内; 需要其发生作用时, 通过控制外部条件促使微球释放这些组分, 引发体系的反应, 这也是单组分涂料提高干燥速度的发展方向。^[58]

玉米淀粉是天然多糖类高分子, 来源广, 成本低, 具有良好的降解性能和生物相容性, 用于人体不会产生像蛋白类材料那样的抗原性, 以其为主要原料制备得到的淀粉微球, 是一种良好的药物载体, 本课题着重考察它在该领域的应用。作为药物载体, 其性能指标主要包含三两方面的内容: 一是对药物的吸附性能, 包括微球的载药量、包封率、载药速率等。二是微球的缓释性能, 包括微球的释药量、释药速率等。三是微球对人体的生理作用, 包括微球自身的毒性、微球的降解性能、微球与人体组织和器官的相容性等。

本章主要考察玉米淀粉微球的吸附性能和缓释性能。

高分子微球与所载药物通常存在两种作用机制^[59-61]: 一是物理吸附, 这是最为常见的作用形式。用于载药的高分子微球粒径多处于微米级, 具有较大的比表面积和表面能, 本身吸附能力较强; 且是膨松的球体, 含有多孔结构, 这些微孔在球体内曲折分布, 其作用类似于毛细管, 药液在渗透压的驱动下进入微球内部。相反离子间的静电作用也常被用来提高微球的载药性能。对于呈离子性的药物, 可在微球表面修饰相反的离子, 增加微球的载药能力。二是化学键合, 水溶性的药物多选用富含羟基 (—OH)、胺基 (—NH₂) 的基质制作微球,

两者之间可通过氢键缔合，提高微球的载药性能和缓释性能。在微球表面修饰特定的官能团，可通过络合作用等有选择性的吸附、固载药物。本实验以玉米淀粉交联制备微球，用于载药时，主要考虑它的物理吸附和氢键缔合作用。

4.2 实验仪器与试剂

4.2.1 实验仪器

名称	型号	生产厂家
光栅分光光度计	722	上海第三分析仪器厂
离心机	80-II	上海浦东物理光学仪器厂
电热恒温水浴锅	DK98-1	西安市科析仪器有限公司
多频声化学发生器	—	成都九洲超声技术有限公司
电化学工作站	CHI660A	上海辰华仪器公司

4.2.2 实验药品

名称	规格	生产厂家
亚甲基兰	AR	天津市科密欧科技有限公司
盐酸 (12M)	AR	开封东大化工试剂厂
磷酸氢二钾	AR	天津市化学试剂三厂
磷酸二氢钾	AR	天津市化学试剂三厂
磷酸缓冲液 (PH=7.4)	AR	天津市化学试剂三厂
氯化钾	AR	衡水武罗制药厂
抗坏血酸 (VC)	AR	衡水武罗制药厂
石墨粉	AR	天津市华东试剂厂
液体石蜡	AR	天津市华东试剂厂

4.3 实验内容

载体微球的载药性能主要由两个指标表征：微球的载药量和药物的包封

率。将空白微球在一定条件下浸入药液中，药物在吸附作用下进入微球，微球内吸附的药物也会解吸扩散入药液。经过一段时间，吸附—解吸达到平衡，微球的载药性能即指此时药物在药液与微球中的分布状况。微球的载药量是指单位重量载体中所含药物的量，用公式表示为：

$$\text{微球的载药量}(\%) = (\text{载体中药物重量} / \text{载体重量}) \times 100\% \quad (4-1)$$

药物的包封率是指被载入载体的药物量与体系中所投药物总量之比，用公式表示为：

$$\text{药物的包封率}(\%) = (\text{被载上载体的药物量} / \text{体系所投药物总量}) \times 100\% \quad (4-2)$$

它们的值受到载药介质、载药温度、载药时间、药液浓度等因素的影响。依据中华人民共和国药典相关规定^[69]，本实验以亚甲基兰为模型药物，选取 0.1mol/L 的盐酸、pH=7.4 的磷酸缓冲液(PBS)、生理盐水(PS)为介质，分别模拟人体的胃、肠、体液环境，考察淀粉微球的吸附和缓释性能。

4.3.1 药物含量测定方法的建立

选择 0.1mol/L 的 HCl、pH=7.4 的 PBS、0.9% 的 PS 三种介质分别配制亚甲基兰溶液，浓度为 0.01mg/ml，用分光光度计进行全波长扫描。同样方法用三种介质分别配制空白淀粉微球的混悬液，浓度为 0.2mg/ml，放置 2h，离心取上清液进行全波长扫描。根据扫描结果，选择淀粉微球无吸收或吸收很小而亚甲基兰有最大吸收的波长为测试波长，确定亚甲基兰在每种介质中的测试波长。

分别用以上三种介质配制亚甲基兰标准溶液，浓度为 0.16mg/ml，在所选择的测试波长测定吸光度值。精密量取 5ml 标准液用对应介质 2 倍稀释，在所选择的测试波长测定吸光度值。依次类推。以浓度 C 对透光度 A 进行线性回归处理，即可得到标准工作曲线方程。

4.3.2 淀粉微球载药性能的研究

a 载药介质对淀粉微球载药性能的影响

用 0.1mol/L 的 HCl、pH=7.4 的 PBS、0.9% 的 PS 三种介质分别配制亚甲基兰溶液 100ml，浓度为 1mg/ml，精密称取 0.5g 淀粉微球，分别加入药液，摇匀，超声振荡 5min，放在 25℃ 的恒温槽中静置温育。每隔 15min 取 1ml 的上清液适量稀释，进行亚甲基兰的透光度测定。至透光度不再变化，表明此时药物的吸附—解吸达到平衡。根据对应的标准工作曲线方程确定稀释液里亚甲基兰的浓度，进而计算烧杯中亚甲基兰的浓度，计算淀粉微球吸附的亚甲基兰的质量；根据吸附—解吸平衡时的吸附量计算淀粉微球的载药量和包封率。

b 载药温度对淀粉微球载药性能的影响

以生理盐水(PS)为介质配制亚甲基兰溶液 100ml, 浓度为 1mg / ml, 精密称取 0.5g 淀粉微球, 分别加入药液, 摇匀, 超声振荡 5min, 放在不同的水浴温度下静置温育 2h, 取 1ml 的上清液适量稀释, 进行游离亚甲基兰的透光度测定, 计算淀粉微球的载药量和包封率。

c 药液浓度对淀粉微球载药性能的影响

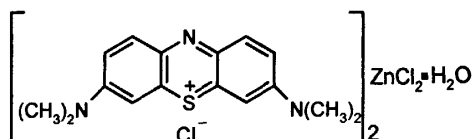
以生理盐水(PS)为介质配制的亚甲基兰溶液各 100ml, 浓度依次为 0.5mg / ml、1mg / ml、1.5mg / ml、2mg / ml, 精密称取 0.5g 淀粉微球, 分别加入药液, 摇匀, 超声振荡 5min, 放在不同的水浴温度下静置温育 2h, 取 1ml 的上清液适量稀释, 进行游离亚甲基兰的透光度测定, 计算淀粉微球的载药量和包封率。其它同上。

4.3.3 淀粉微球载药性能的研究

称取 0.5g 淀粉微球, 以生理盐水(PS)为介质吸附载药 2h, 离心分离, 用生理盐水洗去表面附着的亚甲基兰, 将载药微球放入 100ml 的生理盐水中, 超声振荡 5min, 然后放入 37℃ 的水浴中, 每隔一定时间取样 1ml, 用生理盐水(PS)稀释到适合浓度, 测定释药液的透光度 A 值, 计算累积释药量。

4.3.4 结果与讨论

亚甲基兰 (BB) 学名次甲基兰, 溶于水、乙醇, 其结构式为:



本实验以亚甲基兰为模型药物, 检测淀粉微球在①0.1mol/ L 的 HCl 溶液 (模拟人体胃的环境) ②pH=7.4 的 PBS 缓冲液 (模拟人体肠的环境) ③0.9% 的 NaCl 溶液 (模拟人体体液环境) 中的载药性能和缓释性能。

4.3.5 不同介质中亚甲基兰最大吸收波长的选取

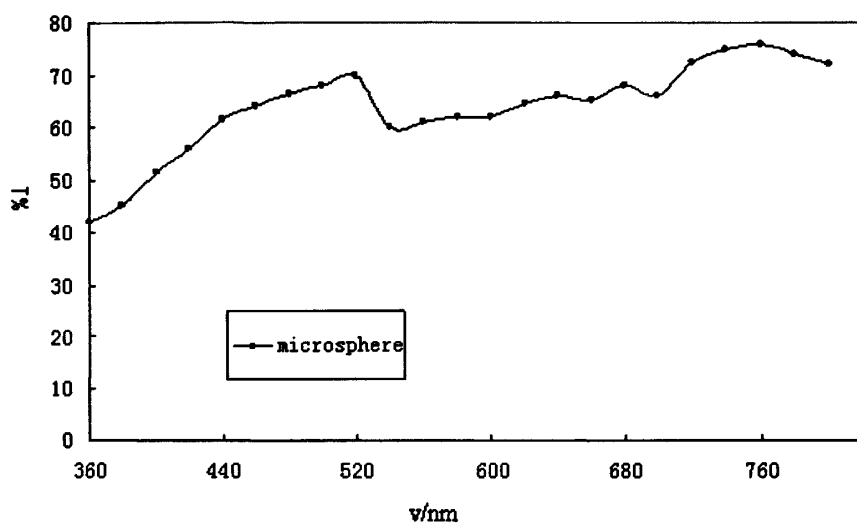


图 4-1 盐酸系列的全波长扫描图

Fig4-1 full wavelength scanning of HCL series

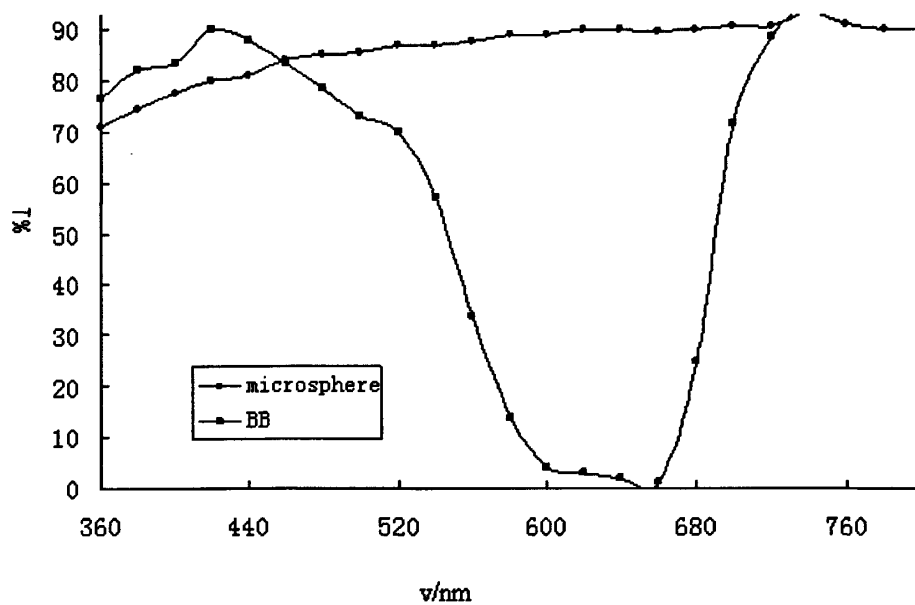


图 4-2 PBS 系列的全波长扫描图

Fig4-2 full wavelength scanning of PBS series

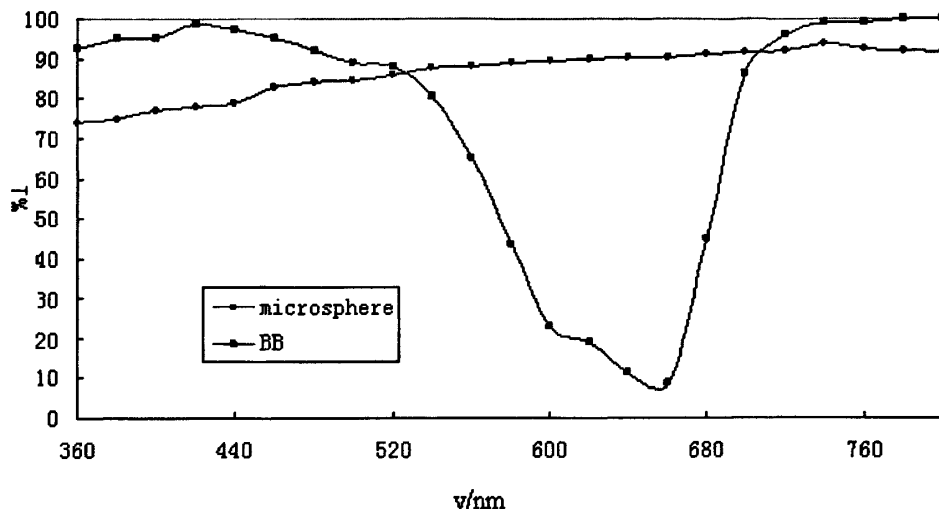


图 4-3 生理盐水系列的全波长扫描图

Fig4-3 full wavelength scanning of PS series

图 4-1、4-2、4-3 分别为空白淀粉微球(0.2mg/ml)和亚甲基兰(0.01mg/ml)在三种介质中的全波长扫描图。

由上图可知, (1)盐酸介质中, 亚甲基兰在 658nm 有最大吸收, 其吸光度为 88%; 在此波长下空白淀粉微球的吸光度为 35%, 两者之间的差值最大, 淀粉微球对工作曲线的影响最小, 故选取 658nm 为亚甲基兰 (BB) 在 0.1mol/L 盐酸中的含量测定波长。

(2)PBS 介质中, 亚甲基兰在 652nm 有最大吸收, 其吸光度达 100%; 在此波长下空白淀粉微球的吸光度为 9.5%, 两者之间的差值最大, 淀粉微球对工作曲线的影响最小, 故选取 652nm 为亚甲基兰 (BB) 在 PH=7.4 的磷酸缓冲液 (PBS) 中的含量测定波长。

(3)生理盐水 (PS) 中, 亚甲基兰在 655nm 有最大吸收, 其吸光度为 91%; 在此波长下空白淀粉微球的吸光度为 8.5%, 两者之间的差值最大, 淀粉微球对工作曲线的影响最小, 故选取 655nm 为亚甲基兰 (BB) 在 0.1mol/L 盐酸中的含量测定波长。

4.3.6 不同介质中亚甲基兰标准工作曲线的建立

表 4-1、4-2、4-3 分别为亚甲基兰在三种介质中工作曲线的测定结果:

表 4-1 盐酸介质中亚甲基兰在 $\lambda = 658\text{nm}$ 透光度与浓度的关系

Tab4-1 the relationship between transmittancy and concentration of BB in
HCL at $\lambda = 658\text{nm}$

浓度 (mg/ml)	0.001	0.002	0.003	0.004	0.005	0.006
透光度 (%)	77	66	55	45	35	25
浓度 (mg/ml)	0.01	0.02	0.04	0.08	0.16	—
透光度 (%)	12	3	1	0	0	—

表 4-2 磷酸缓冲液中亚甲基蓝在 $\lambda = 652\text{nm}$ 透光度与浓度的关系

Tab4-2 the relationship between transmittancy and concentration of BB in

PBS at $\lambda = 652\text{nm}$						
浓度 (mg/ml)	0.001	0.002	0.003	0.004	0.005	0.006
透光度 (%)	85	72	60	48	37	27
浓度 (mg/ml)	0.01	0.02	0.04	0.08	0.16	—
透光度 (%)	0	0	0	0	0	—

表 4-3 生理盐水中亚甲基蓝在 $\lambda = 655\text{nm}$ 透光度与浓度的关系

Tab4- the relationship between transmittancy and concentration of BB in

PS at $\lambda = 655\text{nm}$						
浓度 (mg/ml)	0.001	0.002	0.003	0.004	0.005	0.006
透光度 (%)	65	55	45	35	25	15
浓度 (mg/ml)	0.01	0.02	0.04	0.08	0.16	—
透光度 (%)	9	3	0	0	0	—

由上述三表可知，亚甲基蓝的浓度小于 0.006mg/ml 时，其透光度与浓度大体呈线性关系。若浓度进一步降低，透光度减小至零，不能够反映浓度的变化。本实验选取工作曲线的浓度在 $0.006\text{mg/m} \sim 0.001\text{mg/m}$ 之间。

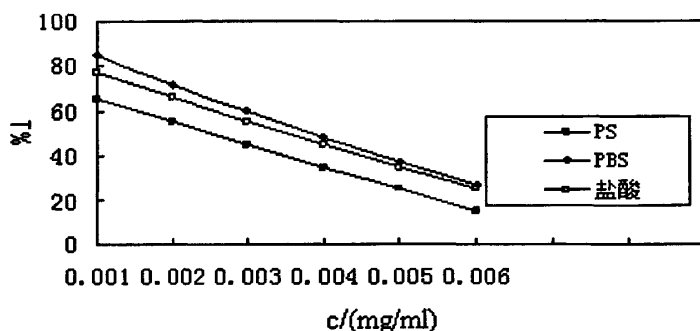


图 4-4 亚甲基蓝在不同介质中的工作曲线

Fig 4-4 standard working curve of BB in different media

图 4-4 为亚甲基蓝在三种介质中的标准工作曲线。

4.4 淀粉微球的载药性能研究

假定亚甲基兰的原始浓度为 C_0 (mg/ml), 体积为 V_0 (ml), 加入淀粉微球的质量为 W_{st} (g)。吸附一段时间后, 量取 1ml 溶液稀释至 V_1 (ml), 此时亚甲基兰的浓度处于工作曲线的浓度范围内。测定其透光度为 A , 依据相应介质的亚甲基兰工作曲线求得其对应的浓度为 C_1 (mg/ml)。则载体中亚甲基兰的质量 ($W_{bb-st}(g)$) 为

$$W_{bb-st} = (C_0 - C_1 \times V_1) \times V_0 / 1000 \quad (4-3)$$

微球的载药量

微球的载药量为: (%) = (W_{bb-st} / W_{st}) $\times 100\%$

$$= \{ (C_0 - C_1 \times V_1) \times V_0 / (1000 W_{st}) \} \times 100\% \quad (4-4)$$

药物的包封率为:

药物的包封率 (%) = ($W_{bb-st} / C_0 V_0$) $\times 100\%$

$$= \{ (C_0 - C_1 \times V_1) / (1000 C_0) \} \times 100\% \quad (4-5)$$

4.4.1 载药介质对淀粉微球载药性能的影响

不同载药介质中淀粉微球的载药量和药物的包封率的计算结果见表 4-4:

表 4-4: 载药介质对淀粉微球载药性能的影响

Tab 4-4 The influence of transmitter of drug loader of performance of DSMs

载药介质	投入的药量 (mg)	游离的药量 (mg)	载药量 (%)	包封率 (%)
盐酸	100	25	15	75
磷酸缓冲液	100	10	18	90
生理盐水	100	10	18	90

注: 载药温度 20℃, 以下如不附注皆同上。

由表 4-4 可知, 在磷酸缓冲液和生理盐水中, 淀粉微球的载药性能相近, 载药量近 20%, 包封率可达 90%。在 0.1mol/L 的盐酸介质中, 淀粉微球的载药性能有所降低, 这可能与强酸性条件下淀粉微球的稳定性有关。

4.4.2 载药温度对淀粉微球载药性能的影响

以生理盐水为载药介质, 考察不同温度下淀粉微球的载药量和药物的包封率。计算结果见表 4-5:

载药温度 (°C)	投入的药量 (mg)	游离的药量 (mg)	载药量 (%)	包封率 (%)
10	100	7.5	18.5	92.5
20	100	10	18	90
37	100	15	17	85

表 4-5: 载药温度对淀粉微球载药性能的影响

Tab 4-5 The influence of performance of temperature about drug loader of DSMs

注: 亚甲基兰的浓度为 0.01mg/ml, 淀粉微球的用量为 0.5g。

由表 4-5 可知, 随温度的升高, 淀粉微球的载药性能逐渐降低。淀粉微球的载药机制, 一方面是物理吸附作用, 这种作用是一个放热过程, 随温度的升高而减弱; 淀粉微球与模型药物亚甲基兰之间也有可能发生氢键缔合作用, 氢键的缔合也是一放热过程, 随温度的升高而减弱, 甚至完全消失。在常温下载药, 温度对微球载药量的影响不是很显著, 从 10°C 到 37°C 仅下降 2 个百分点, 然而高温操作时必需考虑该因素的影响。

4.4.3 亚甲基兰浓度对淀粉微球载药性能的影响

以生理盐水为载药介质, 考察不同浓度的亚甲基兰溶液中, 淀粉微球的载药量和药物的包封率。计算结果如图 4-5 所示:

由图 4-5 可知, 在一定范围内, 随亚甲基兰溶液浓度的增加, 淀粉微球的载药量近似成直线上升; 亚甲基兰的包封率则呈下降趋势。亚甲基兰在载液中和淀粉微球中的分布存在动态的平衡, 该平衡常数主要与载药温度有关。因此, 微球的载药量与亚甲基兰的浓度呈线性关系。实际生产中, 为提高淀粉微球的载药量, 应在高浓度的药液内载药。这样, 将载药微球分离后, 加空白微球入母液中, 可使药液得到充分利用。

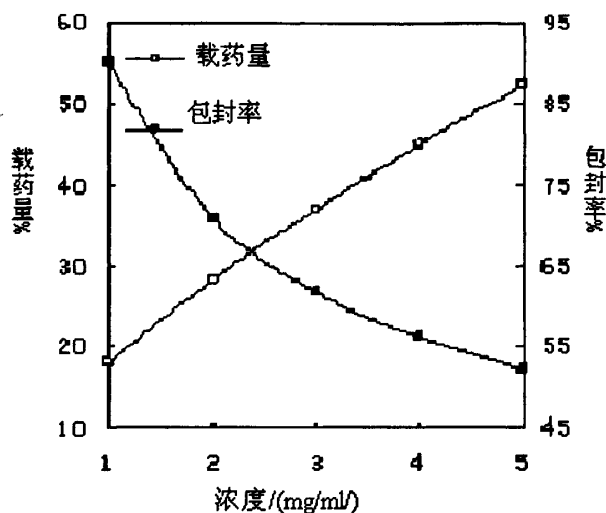


图 4-5 亚甲基蓝的浓度与淀粉微球载药性能的关系

Fig4-5 The curve of drug carrier properties VS concentration of BB

4.4.4 载药时间对淀粉微球载药量的影响

以生理盐水为载药介质，配制 1mg/ml 的亚甲基兰溶液 100ml，加入 0.5g 淀粉微球，20℃下载药。考察载药时间对淀粉微球载药量的影响，结果见图 5-6：

由图 4-6 可知，载药初期，淀粉微球快速吸附亚甲基兰，载药量上升很快。1.5h 后，吸附-解吸达到平衡，继续延长时间收效不大。

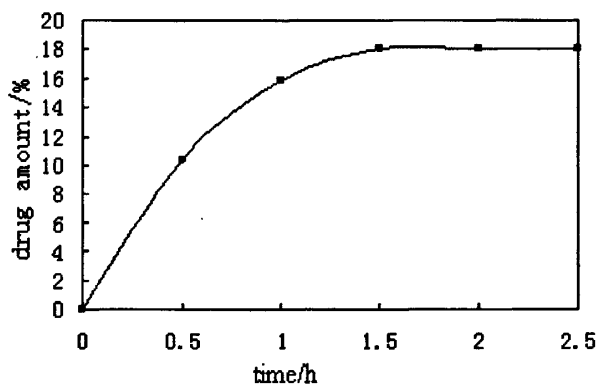


图 4-6 载药时间与淀粉微球载药量的关系

Fig4-6 The curve of drug carrier amount VS time

4.5 淀粉微球的缓释性能研究

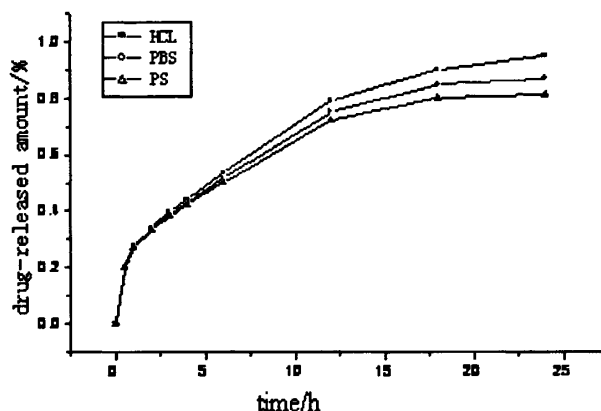


图 4-7 淀粉微球在不同介质中的释药性能

Fig4-7 The curve of drug-released amount VS time in different media

图 4-7 为载药淀粉微球在盐酸溶液、PBS 缓冲液和生理盐水中的释药曲线。由图 4-7 可知，淀粉微球在介质中的释药过程分为三个阶段：(1)突释阶段。0~1h，药物释放非常迅速，释药量占载药总量的 27%，这一阶段释放的主要是吸附在微球表面的药物。在不同的释药介质中，这一阶段的释药量相差不大。(2)缓慢释放阶段。2~12h，药物缓慢而均匀地释放入介质中，释药量在介质而异，生理盐水中的释药量最小，占载药总量的 45%，盐酸溶液中的释药量最大，占载药总量的 52%，这应该是因为酸性条件下淀粉较易降解，微球的骨架逐渐解体，其中吸附的药物释放入介质中。(3)平衡缓释阶段。12~24h，这一阶段，微球内的药物与微球附近介质内的药物达到吸附—解吸衡，随着微球附近介质内的药物向介质本体的扩散，以及淀粉微球在介质中的溶胀、解体，有少量的药物从微球向外释放。最终，淀粉微球内仍保留一部分药物，生理盐水中的贮留量最大，占载药总量的 19%，其次是磷酸缓冲液，占载药总量的 13%，盐酸溶液对于淀粉微球的破坏作用最强，贮留量也最小，只有 5%。

4.6 淀粉微球的靶向作用

载药微球在体内的分布，主要取决于微球的粒径大小和给药方式。目前常用的靶向方式及其机理如下：

(1)微球的动脉栓塞给药与局部分布^[62-65]

将微球制剂选择性地注入动脉，栓塞于某些组织的动脉血管末梢而使这些组织的病灶缺氧、坏死或释放药物，从而起到化疗作用的方法称为动脉栓塞疗

法。该技术的临床应用已有 30 多年的历史，尤其适用于不可手术治疗的肿瘤。

微球用于肿瘤的栓塞化疗有两大特点：一是微球对肿瘤毛细血管网的栓塞较为完全，一般直径大于 $12\mu\text{m}$ 的微球被一级毛细血管网所截获，直径更小的微球能达到毛细血管末梢。现在可根据需要制备大小合适的微球体系以适应各种栓塞需求。二是栓塞在病灶局部的微球中药物可不断向肿瘤区域扩散，使肿瘤区的药物长时期地维持在较高浓度，故可提高药物的化疗指数。

(2)微球制剂的静脉给药与肺靶向分布

微球的混悬剂经静脉注射后，首先将与肺部毛细血管网接触。而肺部毛细血管网的直径为 $3\sim 11\mu\text{m}$ ，因此大于 $3\mu\text{m}$ 的微球将被肺有效地截获；微球经静脉注射治疗肺部疾病，如肺水肿、肺结核和肺部肿瘤等具有很好的临床应用前景。

(3)微球制剂口服给药与胃肠道定位释药^[66]

微球可制成片剂、胶囊剂等供口服给药，达到在胃肠道定位释药的目的。由于微球对药物的保护作用，药物在胃肠道受到的破坏和损失减小，从而提高其生物利用度。对于肽类药物如胰岛素等，如在微球中加入胰蛋白、抑酶酶或抑凝乳蛋白酶抑制剂，所载药物能够稳定存在于胃肠道内。

(4)微球制剂的腔室给药与腔室定位释药^[67]

将微球制剂直接注入病变的腔室，从而达到病灶部位靶向给药的目的。早在 50 年代初，已开始采用关节腔内注入甾体类抗炎药治疗风湿性关节炎。但是由于药液从关节腔内消除极快，需高浓度、多次给药以保证疗效，给病人带来较大的痛苦和副作用。具有缓释性能的微球载体的研发，必将促进该技术的临床医学应用。

(5)微球制剂的粘膜给药与局部和全身作用

许多器官如口腔、眼、舌下、鼻腔等部位的粘膜吸收药物后，都能够直接进入循环系统，避免肝脏的首过效应。粘膜给药既可用于治疗局部疾患，又可直接吸收用于治疗全身疾病。目前的研究多是鼻腔给药。鼻腔粘膜表面有大量的微绒毛，表面积大，有利于药物的吸收^[68-71]。不利因素是鼻腔对异物清除很快，液体和团体粉末在其中的滞留半衰期仅为 15min。因此提高疗效的关键之一是增加药物在鼻粘膜的滞留时间。粘性微球能有效延缓鼻腔对药物的清除作用，如淀粉微球在鼻腔的滞留半衰期为 4h。

本课题所制备的玉米淀粉微球，粒径在 $10\sim 15\mu\text{m}$ 之间，具有良好的缓释性能。采用不同的摄入方式，可有效地靶向定位于毛细血管网、肺、关节腔等组织和器官；通过粘膜给药，可避免肝脏的首过效应；淀粉微球在胃、肠环境

下其骨架结构能保持相当长的时间，在此期间可有效保护所载药物免受破坏。该产品尚不能实现在人体内主动靶向定位，然而较传统单纯起保护作用的药物载体，其缓释性能和被动靶向性能具有明显的优势。

4.7 本章小结

(1)以亚甲基兰为模型药物，以 0.1mol/L 的盐酸溶液模拟人体的胃环境，以 pH=7.4 的磷酸缓冲液模拟人体的肠环境，以生理盐水模拟人体的体液环境，研究淀粉微球在不同环境下的载药、释药性能，考察了微球载药的主要影响因素，结果表明：淀粉微球的载药能力随温度的升高而下降；载药量随药液深度的增加而增加，药物的包封率则呈下降趋势。淀粉微球在各种介质中均表现出较好的缓释性能。

(2)阐述载药微球被动靶向作用实现的主要途径，初步探讨玉米淀粉微球在临床上应用的可行性。

5 总结

5.1 主要工作

5.1.1 合成与结构表征部分

通过以可溶性淀粉为原料,以丁二酸酐与环氧氯丙烷酯化得到的丁二酸二环氧丙醇酯为交联剂,在反相乳液中交联得到可降解淀粉微球,利用粒度分析仪、扫描电镜、红外光谱仪、及综合热分析仪等对产物进行了表征,研究结果表明:

(1) 采用反相悬浮技术合成淀粉微球工艺较简便,反应时间较短,反应条件温和,各因素较易控制,重现性好;

(2) 通过以可溶性淀粉为原料,BDEE 为交联剂反相乳液中交联的方法制备得到的 DSM_S与淀粉相比,其结构和性能都发生了显著的变化:比表面积和空隙率的大幅增加,而且其粒径分布较为均匀、机械强度高,热稳定性增加;

(3) 对 DSM_S的结构研究表明,可作为很好的药物载体。

5.1.2 应用研究

a 对药物的吸附性能的研究

1) 微球的载药量、包封率

亚甲基兰为模型药物,选取 0.1mol/L 的盐酸、pH=7.4 的磷酸缓冲液(PBS)、生理盐水(PS)为介质,分别模拟人体的胃、肠、体液环境,考察淀粉微球的吸附和缓释性能。

2) 载药速率

b 淀粉微球的靶向作用

本课题所制备的玉米淀粉微球,粒径在 10~15 μm 之间,具有良好的缓释性能。采用不同的摄入方式,可有效地靶向定位于毛细血管网、肺、关节腔等组织和器官;通过粘膜给药,可避免肝脏的首过效应;淀粉微球在胃、肠环境下其骨架结构能保持相当长的时间,在此期间可有效保护所载药物免受破坏。

5.2 主要创新点

(1) 采用反相悬浮交联这种工艺较简单,反应条件较温和副反应较少,溶剂易回收且高效的合成方法制备淀粉微球,并讨论各因素对交联的影响;

(2) 以丁二酸酐与环氧氯丙烷酯化得到的丁二酸二环氧丙醇酯为交联剂。

致 谢

首先我要感谢我的导师杨建洲、李仲谨两位教授对我悉心指导和关怀爱护！

在我求学的这段时间里，我的两位导师教授给予我很大的帮助：在论文的选题、资料的收集整理、实验仪器及药品的提供等准备工作方面给予悉心的指导；在实验过程中提供宝贵意见并给予鼓励；在撰写论文阶段给予很多支持，令我的语言组织写作逻辑能力从中得到很大的提升。

在我完成论文的过程中，还得到了李俊国、黄凤萍、仝建波、田颖、尤艳雪、赵燕娜、赖晓娟、等老师的指导和帮助。苗宗成、王磊、肖昊江、王谨等同学给予我很大的帮助，在此一并表示深深的谢意！祝各位工作顺利、学习进步！

最后，感谢化学与化工学院全体老师。

刘晓桓

2009/3/25

攻读学位期间发表的学术论文目录

- [1] 刘晓桓, 杨建洲, 田颖. 肠用载药淀粉微球的合成及性能研究[J]. 陕西科技大学学报, 2008(6):20-24.
- [2] 刘晓桓, 杨建洲, 王瑾. 壳聚糖的改性研究及衍生物的应用[J]. 粮油加工, 2009(1):133-135.

参考文献

- [1] 李静茹. 可降解淀粉微球的合成与应用研究 [D]. 无锡: 江南大学, 2006.
- [2] 孙瑞元. 《药理学》, (北京) 人民军医出版社, 1999: 7~16.
- [3] 廖工铁. 《靶向给药制剂》, (成都) 四川科学技术出版社, 1997: 1~3.
- [4] 曹宁宁, 羨非, 刘金鹏. 脂质体的制备方法和研究进展 [J]. 天津理工学院学报, 2003, 3 (19): 30~35.
- [5] Gallo JM, Hunh CT, Perrier DG. Anallysis of Albumin Microspheres Preparation[J]. J Pharm Sci, 1984, 22: 63~66.
- [6] Tomlison E, Burger J, Specific Intravenous Delivery of Drugs to The Lungs Using Ion-exchange Microspheres[J]. J Pharm Pharmacol, 1984: 34~88.
- [7] 孙路路, 魏树礼. 白蛋白质微球的制备及影响粒径大小的因素 [J]. 中国医药工业杂志, 2000, 31 (3): 110~113.
- [8] 钟延强, 蒋雪涛, 孙其荣. 白蛋白质微球制剂 [J]. 药学实践杂志, 1995, 13 (4): 208~211.
- [9] 于九皋, 刘延奇. 淀粉微球吸附性能的研究[J]. 离子交换与吸附, 1996, 12(2): 124-128.
- [10] 何葆芳. 淀粉基药用纳米载体的制备及应用基础研究[D]合肥工业大学, 2003
- [11] 于九皋, 田汝川, 刘延奇. 阴离子型淀粉微球的合成及性能研究[J]. 高等学校化学学报, 1994, 15(4): 616-619
- [12] 王 磊, 李仲谨, 赵新法, 等. 药物载体淀粉微球的制备及表征[J]. 精细化工, 2007, 24(1): 86-90.
- [13] 陆 柱. 水处理技术[M]. 上海: 华东理工大学出版社, 2000, 113-145.
- [14] Rattana A, Abel M L, Watts J F. F-SIMS studies of the adsorption of epoxy resin molecules on organosilane-treated aluminium: Adsorption kinetics and adsorption isotherms[J]. Journal of International Adhesion and Adhesives, 2005, 26: 28-39.
- [15] Chang J S, Law R, Chang C C. Biosorption of lead, copper and cadmium by biomass of Pseudomonas aeruginosa PU21. Water Research, 1997, 31(7): 1651-1658.

- [16] Necdet S, Ridvan S, Adil D, et al. Biosorption of inorganic mercury and alkyl mercury species on to *Phanerochaete chrysosporium* mycelium[J]. *Process Biochemistry*, 1999, 34: 72-730.
- [17] 高申, 钟延强. 《现代药物新剂型新技术》. (北京) 人民军医出版社, 2002: 175~179.
- [18] 高申, 钟延强. 《现代药物新剂型新技术》. (北京) 人民军医出版社, 2002: 175~179.
- [19] Robinson T, Chandran B, Nigam P. Studies on desorption of individual textile dyes and a synthetic dye effluent from dye adsorbed agricultural residues using solvents[J]. *Bioresour Technol*, 2002, 84: 299-301.
- [20] Robinson T, Chandran B, Nigam P. Removal of dyes from a synthetic textile dye effluent by biosorption on apple pomace and wheat straw[J]. *Water Res*, 2002, 36: 2824-2830.
- [21] Arrascue M L, Garcia H M, Horna O, et al. Gold sorption on chitosan derivatives[J]. *Hydrometallurgy*, 2003, 71: 191-200.
- [22] Ruiz M, Sastre A, Guibal E. Osmium and iridium sorption on chitosan derivatives[J]. *Solvent Ext Ion Exchange*, 2003, 21: 307-329.
- [23] Denkbaz E, Kilicay E, Birlikseven C, et al. Magnetic chitosan microspheres: preparation and characterization[J]. *React Funct Polym*, 2002, 50: 225-232.
- [24] Juang R S, Shao H J. A simplified equilibrium model for sorption of heavy metal ions from aqueous solutions on chitosan[J]. *Water Res*, 2002, 36: 2999-3008.
- [25] Guibal E, Von Offenber Sweeney N, Vincent T, et al. Sulfur derivatives of chitosan for palladium sorption. *React Funct Polym*, 2002, 50: 149-163.
- [26] Ngah W, Endud C S, Mayanar R. Removal of copper(II) ions from aqueous solution onto chitosan and cross-linked chitosan beads[J]. *React Funct Polym*, 2002, 50: 181-190.
- [27] Hizukuri S. Polymodel distribution of the chain lengths of amylopectins and its significance[J]. *Carbohydrate Research*, 1986, 147: 342-347.
- [28] Hizukuri S, Takeda Y, Abe J, et al. In: Frazier P J, Richmond P, Donald A M. editors. *Starch: Structure and Functionality*[M]. London: Royal Society of Chemistry, 1997: 121.
- [29] Ong M H, Jumel K, Tokarczyk P F, et al. Simultaneous determination of the

- molecular weight distributions of amyloses and the fine structures of amylopectins of native starches[J]. *Carbohydr Res*, 1994, 260: 99-117.
- [30] Robin J P, Mercier C, Charbonniere R et al. Gel filtration and enzymatic studies of insoluble residues from prolonged acid treatment of potato starch[J]. *Cereal Chem*, 1974, 51: 389-406.
- [31] French D. Fine structure of starch and its relationship to the organization of starch granules[J]. *J Jpn Soc Starch Sci*. 1972, 19: 8-25
- [32] Van der Burgt Y E M, Bergsma J, Bleeker I P, et al. Distribution of methyl substituents over branched and linear regions in methylated starches[J]. *Carbohydr Res*, 1998, 312: 201-208.
- [33] Van der Burgt Y E M, Bergsma J, Bleeker I P et al. Distribution of methyl substituents over crystalline and amorphous domains in methylated starches[J]. *Carbohydr Res*, 1999, 320: 100-107.
- [34] Van der Burgt Y E M, Bergsma J, Bleeker I P et al. Distribution of methyl substituents in amylose and amylopectin from methylated potato starches[J]. *Carbohydr Res*, 2000, 325: 183-191.
- [35] Richardson S, Nilsson G S, Bergquist K E, et al. Characterization of the substituent distribution in hydroxypropylated potato starch[J]. *Carbohydr Res*, 2000, 328: 365-373.
- [36] Dambies L, Vincent T, Guibal E. Treatment of arsenic-containing solutions using chitosan derivative: uptake mechanism and sorption performances[J]. *Water Res*, 2002, 36: 3699-3710.
- [37] Juang R S, Shao H J. Effect of pH competitive adsorption of Cu(II) Ni(II), and Zn(II) from water onto chitosan beads[J]. *Adsorption*, 2002, 8: 71-78.
- [38] Krajewska B. Diffusion of metal ions through gel chitosan membranes[J]. *React Funct Polym*, 2001, 47: 37-47.
- [39] Lee S T, Mi F L, Shen Y J, Shyu S S. Equilibrium and kinetic studies of copper(II) ion uptake by chitosan-tripolyphosphate chelating resin[J]. *Polymer*, 2001, 42: 1879-1892.
- [40] Cao Z, Ge H, Lai S. Studies on synthesis and adsorption properties of chitosan cross-linked by glutaraldehyde and Cu(II) as template under microwave irradiation[J]. *Eur Polym J*, 2001, 37:2141-2143.
- [41] Chan W C. Removal and recovery of gallium ion from solution by insoluble

- amphoteric starches[J]. Journal of Applied Polymer Science, 1993, 50: 1733-1738.
- [42] Chan W C. Indium ion removal and recovery by means of water-insoluble amphoteric starches[J]. Die Angewandte Makromolekulare Chemie, 1993, 213: 81-92.
- [43] Chan W C. Removal of heavy metal ions with water-insoluble amphoteric sodium tertiary amine sulfonate starches[J]. Journal of Polymer Research, 1994, 1(2): 221-226.
- [44] Crini G. Recent developments in polysaccharide-based materials used as adsorbents in waste-water treatment[J]. Prog Polym Sci, 2005, 30(1): 38- 70.
- [45] Kim B S, Lun S T. Keanoval of heavy metal ions from water by cross-linked carboxyrnethyl corn starch[J]. Carbohydrate Polymers, 1999, 39: 217- 223.
- [46] Chan W C, Ferng J C. Mass transport process for the adsorption of Cr(II) onto water-insoluble cationic starch synthetic polymers in aqueous systems[J]. Journal of Applied Polymer Science, 1999, 71: 2409-2418.
- [47] Chan W C, Wu J Y. Dynamic adsorption behaviors between Cu²⁺ ion and water-insoluble amphoteric starch in aqueous solutions[J]. Journal of Applied Polymer Science, 2001, 81: 2849- 2855.
- [48] Xu S M, Feng S, Yue F et al. Adsorption of Cu(II)Ions from an aqueous solution by cross-linked amphoteric starch[J]. Journal of applied polymer science, 2004, 92: 728-732.
- [49] Xu S M. Zhang S F, Lu R W et al. Study on adsorption behavior between Cr(VI)and cross-linked amphoteric starch[J]. Journal of applied polymer science, 2003, 89: 263-267.
- [50] Cao L Q, Xu S M, Feng S et al. Adsorption of Zn(II)Ion onto cross-linked amphoteric starch in aqueous solutions[J]. Journal of Polymer Research, 2004, 11: 105-108.
- [51] K N, P H 主编, 王绪明译. 《红外光谱分析 100 例》[M]. (北京) 科学出版社, 1984: 24~26.
- [52] 吴银侠, 杨华元. 靶向药物运转系统 [J]. 武汉科技大学学报, 2002, 6 (2): 202~206.
- [53] Kweon D K, Choi J K, Kim E K et al. Adsorption of divalent metal ions by succinylated and oxidized corn starches[J]. Carbohydrate Polymers, 2001,

- 46(2): 171-177.
- [54] Xu S M, Wei J, Feng S. et al. A study in the adsorption behaviors of Cr(VI) on cross-linked cationic starches[J]. J Polym Res, 2004, 11: 211-215.
- [55] Para A. Complexation of metal ions with dioxime of dialdehyde starch[J]. Carbohydrate Polymers, 2004, 57: 277-283.
- [56] Khalil M I, Abdel-Halim M G. Preparation of some starch-based neutral chelating agents[J]. Carbohydrate Research, 2000, 324: 89-199.
- [57] 相波, 李义久, 倪亚明. 螯合淀粉衍生物对铜离子吸附性能的研究[J]. 环境化学, 2004 23(2): 193-197.
- [58] Li Y J, Xiang B, Ni Y M. Removal of Cu(II) from aqueous solutions by chelating starch derivatives[J]. Journal of Applied Polymer Science, 2004, 92: 3881-3885.
- [59] Xiang Bo, Li Yijiu, Ni Yaming. Study on the preparation process for amino-starch flocculant[J]. Huagong Huanbao, 2003, 23(5), 300-303.
- [60] Han Seung U, Jung Byeong Gon, Jung Seung Hyeon, Jung Yong Hyeon, Kim Hak Ju. Amine bio-polymer and its preparation method. Republic Korean Kongkae Taeho Kongbo KR 200108119 A 29 Aug 2001.
- [61] Zhang L M, Chen D Q. An investigation of adsorption of lead(II) and copper(II) ions by water-insoluble starch graft copolymers[J]. Colloids and surfaces A: physicochemical and engineering aspects, 2002, 205: 231-236.
- [62] Khalil M I, Abdel-Halim M G. Preparation of anionic starch containing carboxyl groups and its utilization as chelating agent[J]. Starch/Starke, 2001.53: 35-41.
- [63] 张燕萍. 《变性淀粉制造与应用》[M]. (北京) 化学工业出版社, 2001: 26~29.
- [64] 王俊丽, 扶雄, 杨连生, 等. 淀粉基吸附剂对污水中重金属离子吸附研究的最新进展[J]. 现代化工, 2006, 26(S1): 103-107.
- [65] M S Latha, K Rathinam, P.V. Mohanan, et al. Bioavailability of theophylline from glutaraldehyde cross-linked casein microspheres in rabbits following oral administration[J]. Control. Rel., 1995, 34: 1-7
- [66] G.A. Magee, N. Willmot, G.W. Halbert. Development of a reproducible in vitro method for assessing the biodegradation of protein microspheres[J]. J. Control. Rel., 1993, 25: 241~248

- [67] Minoru Suzuki, Kenji Nagata, Shinichiro Masunaga. Biodistribution of 10B in a rat liver tumor model following intra-arterial administration of sodium borocaptate (BSH)/ degradable starch microspheres (DSM) emulsion,[J].Applied Radiation and Isotopes, 2004, 61: 933~937
- [68] P.Schneider, M.D.,T. Foitzik, M.D., et al. Temporary Unilateral Microembolization of the Lung—A New Approach to Regional Chemotherapy for Pulmonary Metastases[J]. Journal of Surgical Research, 2002, 107: 159-166
- [69] 国家药典委员会.《中华人民共和国药典二部》[M].(北京)化学工业出版社, 2000: 940~942.
- [70] 马素德, 郭焱, 李仲谨等. 淀粉微球的用途及发展建议[J]. 化工新型材料, 2003, 31 (10): 6-8
- [71] Laakso T., Stjarnkvist P., Sjöholm I., [J]. Pharm Sci, 1997, 76(2): 134-138